

Aus:
Abteilung für Neurologie
Klinikum Charlottenburg
der Freien Universität Berlin

Direktor: Prof. Dr. Dieter Janz

RÜCKFALLHÄUFIGKEIT UND PROGNOSE
NACH REDUKTION DER ANTIKONVULSIVA
IN DER EPILEPSIEBEHANDLUNG

Inaugural – Dissertation
zur

Erlangung der medizinischen Doktorwürde
an den Medizinischen Fachbereichen
der Freien Universität Berlin

vorgelegt von: Mössinger, Hansjörg; Karlsruhe

1903



Aus:
Abteilung für Neurologie
Klinikum Charlottenburg
der Freien Universität Berlin

Direktor: Prof. Dr. Dieter Janz

RÜCKFALLHÄUFIGKEIT UND PROGNOSE
NACH REDUKTION DER ANTIKONVULSIVA
IN DER EPILEPSIEBEHANDLUNG

Inaugural – Dissertation
zur
Erlangung der medizinischen Doktorwürde
an den Medizinischen Fachbereichen
der Freien Universität Berlin

vorgelegt von: Mössinger, Hansjörg; Karlsruhe

Referent: Prof. D. Janz

Koreferent: Prof. H. Helmchen

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fachbereiche
der Freien Universität Berlin

Promoviert am: 24. 3. 83

INHALTSVERZEICHNIS

	Seite
1. EINLEITUNG	5
2. LITERATURÜBERSICHT	7
3. VORAUSSETZUNGEN UND METHODEN	23
3.1 Allgemeine Eingangsbedingungen	23
3.2 Therapiekonzept	24
3.3 Methode	24
3.4 Definitionen	25
3.5 Spezielle Eingangsbedingungen	26
3.6 Statistische Verfahren	27
3.7 Hypothesen	29
4. ERGEBNISSE MIT DISKUSSION	32
4.1 Allgemein	32
4.2 Gesamtrezidivquote	32
4.3 "Heilungs" - Aussichten	37
4.4 Epilepsie- und Anfallsart	38
4.4.1 Epilepsietypus	39
4.4.2 Anfallsart	42
4.5 Tageszeitliche Bindung	48
4.6 Reduktionsstadium / Globales Rückfallrisiko	53
4.7 Erkrankungsalter	60
4.8 Familiäre Belastung	63
4.9 "Schwere"	64
4.9.1 Anfallsfrequenz	65
4.9.2 Status epilepticus	68
4.9.3 Behandlungsdauer bis Beginn der Anfalls- freiheit	69
4.9.4 Krankheitsdauer bis Behandlungsbeginn	70
4.9.5 Kombinationsparameter "Schwere"	76

	Seite
4.10 Höhe der Medikamenten - Dosierung	81
4.11 Compliance	86
4.11.1 Regelmäßigkeit der Medikamenteneinnahme	86
4.11.2 Zahl der Konsultationen	89
4.12 Reduktionsmodus	90
4.12.1 Dauer bis Reduktionsbeginn	90
4.12.2 Reduktionsgeschwindigkeit	97
4.12.3 Dauer der Reduktionsphase für die Ab- gesetzten	103
5. ZUSAMMENFASSENDE DISKUSSION UND WERTUNG	106
6. LITERATURNACHWEIS	112
7. TABELLARISCHER ANHANG	116

1. EINLEITUNG

Für Patienten mit epileptischen Anfällen stellt sich nach erfolgreicher Therapie, d.h. nach vollständiger Anfallskontrolle für einen gewissen Zeitraum, alsbald die Frage nach der Notwendigkeit, diese Therapie ad infinitum aufrechtzuerhalten.

Angesichts der beträchtlichen Nebenwirkungen der Antiepileptika, aber auch angesichts der psychischen Auswirkungen einer nie endenden Therapiebedürftigkeit, ist es von großem Interesse, möglichst differenziert für bestimmte, erfahrungsgemäß oder auch nur vermutlich bedeutungsvolle Kriterien die Risiken zu kennen, die eine Reduktion der Medikamente oder ein Absetzen mit sich bringen, um nach fundierter Abwägung die für den jeweiligen Fall optimale Lösung finden zu können.

Unterschiedliche Ausgangsbedingungen oder unterschiedliche Reduktionsmodalitäten können eine durchaus unterschiedliche Rückfallsgefährdung bedeuten, wie manche Untersuchungen, auf die wir später genauer eingehen wollen, gezeigt haben. Faktoren, die möglicherweise (und zum weitaus geringeren Teil auch nachgewiesenermaßen) das Rückfallrisiko beeinflussen, wurden in Tabelle 1.1 aufgeführt.

Tab. 1.1:

Faktoren, die die Prognose bei Reduktion der Medikamente beeinflussen können

Krankheitsfaktoren

Ätiologie, Art der Epilepsie *, Art der Anfälle *, Frequenz der Anfälle *, EEG - Charakteristik, Erkrankungsalter *, Krankheitsdauer bis Behandlungsbeginn *, Abhängigkeit der großen Anfälle vom Schlaf - Wach - Rhythmus (Tageszeitliche Bindung) *

Persönliche Faktoren

Geschlecht, Neuropathologischer Befund, Psychopathologischer Befund, Compliance *, Sozialer Status



Behandlungsfaktoren

Eintreten der Anfallsfreiheit nach Behandlungsbeginn *, Dauer der Anfallsfreiheit bis zur Reduktion *, Dauer der Reduktion *, Reduktionsgeschwindigkeit *, Art der Medikation *, EEG - Befund unter der Behandlung

* in diese Untersuchung einbezogene Faktoren

Für die uns aufgrund der Angaben und Befunde zugänglichen Größen soll in dieser Arbeit deren Einfluß auf die Prognose untersucht werden.

2. LITERATURÜBERSICHT

Im Vergleich zu der Wichtigkeit, für den Schritt der Reduktion einer antiepileptisch wirksamen Medikation einen Auswahlmodus und eine Verfahrensweise zu finden, die ein möglichst geringes Rückfallrisiko bergen, gibt es wenig Untersuchungen zu diesem Thema.

JUUL-JENSEN (1964 und 1968) und HEYCOP TEN HAM (1980) verfügten jeweils über ausreichend große Kollektive anfallsfreier, und dabei noch voll unter Medikation stehender Patienten, so daß sie in etwa zum gleichen Zeitpunkt und unter identischen Kautelen die Antiepileptika absetzen, und so nach Ablauf einer vorgegebenen Nachbeobachtungsfrist ein jeweils einigermaßen vollständiges Bild über den Erfolg des eingeschlagenen Weges geben konnten.

Neben diesen sozusagen systematischen Absetzversuchen gibt es aber noch eine Anzahl Berichte von Autoren, die routinemäßig unter bestimmten Voraussetzungen, d.h. aber auch zeitlich verschoben, mit der Antiepileptikadosis zurückgehen bzw. die Medikation ganz absetzen. Unter diese letzte Gruppe ist auch vorliegende Arbeit einzuordnen. Der Nachteil bei diesem Vorgehen liegt zum einen darin, daß sicher zwischenzeitlich gemachte Erfahrungen das Verfahren bei später begonnener Reduktion beeinflussen, zum anderen aber in der Tatsache, daß hier die Fälle in verschiedenen Stadien und mit unterschiedlich langer Nachbeobachtungsmöglichkeit zur Untersuchung kommen. Letztgenannten Nachteil kann man allerdings durch Beschränkungen und statistische Kunstgriffe auszugleichen versuchen (s.S. 26).

YAHN et al. fanden 1952 bei Reduktion von 26 anfallsfreien Patienten eine Rückfallquote von 46 %, und nach ihren Aussagen keine Korrelationen zwischen Rückfallquote und Anfallsart, Frequenz der Anfälle oder Ätiologie, ohne Angabe allerdings der verwendeten Kategorien, also z.B. der angewendeten Klassifizierung der Anfallstypen oder der Definition von "häufig" oder "selten" usw.. Außerdem ist bei der geringen Fallzahl ein statistisch einigermaßen aussagekräftiges Ergebnis auch nur schwerlich zu erwarten.

ZENKER et al. (1957) beziehen sich auf 117 Kinder unter 15 Jahren (zum Zeitpunkt der Anfallsfreiheit). Eine feste Mindestbeobachtungszeit ist nicht gefordert, durchschnittlich, aber nicht regelmäßig erfolgte die schrittweise Reduktion über einen Zeitraum von 1 1/2 Jahren. Die Gesamtrückfallquote lag bei 21 %. Genauer untersucht wurde die Rückfallhäufigkeit in Verbindung mit den unten aufgeführten Parametern, ohne daß allerdings für eine der in Frage kommenden Aussagen ein noch vertretbares Signifikanzniveau von 5 % erreicht würde : Zunächst die Frequenz, wobei häufig, d.h. mehr als einmal monatlich aufgetretene Anfälle zu einem etwas höheren Prozentsatz nicht wieder auftraten.

Tab. 2.1:

Rückfallquote für Anfallsfrequenz bei ZENKER

	N	% RF (Rückfallquote)
häufig	88	18 %
selten	29	31 %

Hier geht allerdings sicher zu einem Großteil der Anfallstyp mit ein. Die Untersuchung dieses Parameters bestätigt dieses: Wenn auch unsignifikant, so haben doch Patienten mit Grand Mal eine etwas schlechtere Prognose als Kinder mit kleinen oder gemischten Anfällen.

Tab. 2.2:

Rückfallquote für Anfallsarten bei ZENKER

	N	% RF
große Anfälle	58	31 %
kleine Anfälle	29	17 %
gemischte Anfälle	30	23 %

Für die sicher familiär Belasteten findet der Autor seltener Rückfälle als für sicher nicht belastete Kinder.

Tab. 2.3:

Rückfallquote für familiäre Belastung bei ZENKER

	N	% RF
familiär belastet	33	10 %
nicht familiär belastet	30	18 %

Bei einer relativ früh begonnenen Reduktion (vor Ablauf von 2 Jahren Anfallsfreiheit) sieht ZENKER seltener Rückfälle als bei mindestens 3-jähriger Wartezeit.

Tab. 2.4:

Rückfallquote für Reduktionsbeginn nach Erreichen von Anfallsfreiheit bei ZENKER

	N	% RF
vor 2 Jahren	75	19 %
vor 3 Jahren	22	15 %
nach 3 und mehr Jahren	22	36 %

Es wurde außerdem eine Häufung der Rückfälle zur Zeit der biologischen Pubertät ausgemacht (72 % der Rückfälle), bei allerdings stark eingeschränktem Altersspektrum. In Bezug auf die Intelligenz, gemessen an der Sonderschulpflichtigkeit, fand man etwas günstigere Aussichten für die normal eingeschulten Kinder.

Tab. 2.5:

Rückfallquote und Intelligenz bei ZENKER

	N	% RF
sonderschulpflichtig	41	27 %
nicht sonderschulpflichtig	76	18 %

Großen Raum nehmen die hier nicht zu referierenden Beobachtungen bezüglich bestimmter EEG - Veränderungen ein.

1958 veröffentlichte MERRITT eine Tabelle mit Rückfallquoten nach langsamer Reduktion (über ein oder mehrere Jahre) bei 89 Patienten, begonnen nach mindestens 3 Jahren Anfallsfreiheit (Gesamtrezidivquote 44 %).

Tab. 2.6:

Rückfallquote unter Reduktion für Anfallsarten bei MERRITT

(modifiziert, alle Abgesetzte als Nicht - Rückfällige eingeschlossen s.S. 53)

	N	% RF
Petit Mal	14	0 %
Grand Mal	75	52 %

Petit - Mal - Patienten haben demnach im Vergleich zu Grand - Mal - Patienten eine signifikant bessere Prognose unter Reduktion ($p = 0.001$). Die Betrachtung nur der vollständig abgesetzten Patienten ergibt ein ähnliches Bild.

Tab. 2.7:

Rückfallquote nach Absetzen für Anfallsarten bei MERRITT

	N	% RF
Petit Mal	12	0 %
Grand Mal	56	70 %

Aus der Arbeit von STROBOS (1959) ist nur die Gesamtrückfallquote von 46 % bei 41 Fällen für uns interessant, da eine Unterteilung nur nach EEG - Kriterien erfolgte.

Über 200 bzw. 196 nach mindestens 2-jähriger Anfallsfreiheit systematisch innerhalb weniger Monate abgesetzte Patienten berichtet JUUL-JENSEN nach 2-jähriger (1964) und nach 5-jähriger (1968) Nachbeobachtungszeit und findet eine Rückfallquote von 36 %, nach 5 Jahren dann 40 %.

Die Analyse bezieht sich, neben den hier vernachlässigten EEG - Veränderungen und Pneumencephalographie - Befunden, unter anderem auf den Epilepsietypus, leider unter Verwendung einer heute sehr ungebräuchlichen Einteilung mit folgenden, sich nicht signifikant unterscheidenden Rückfallquoten:

Tab. 2.8:

Rückfallquoten für Epilepsietypen bei JUUL-JENSEN (1964)

	N	% RF
Petit Mal	8	63 %
fokal symptomatisch	50	36 %
nicht - fokal symptomatisch	25	32 %
unbekannte Ursache	117	33 %

Insbesondere wird hier nicht bestätigt die von anderen Autoren gefundene gute Prognose für Petit - Mal - Patienten, hier allerdings definiert anhand von 3/sec spike-wave-Muster im EEG, inklusive also auch reiner Grand Mal (JUUL-JENSEN 1963). Der Versuch, die Dauer des Reduktionsvorganges in Zusammenhang mit dem Rückfallrisiko zu bringen, muß eher als indirekte Untersuchung der Höhe der Medikation in ihren Auswirkungen auf die Prognose interpretiert werden, da die Dauer nach seinen Angaben mit der Dosishöhe korrelierte und gleichzeitig in allen Fällen nach unseren Maßstäben sehr kurz war.

Tab. 2.9

Rückfallquote für Dauer der Reduktion (parallel zur Höhe der Dosierung)
bei JUUL JENSEN (1964)

	N	% RF
mehr als 2 Monate	87	38 %
bis 2 Monate	64	41 %
bis 1 Monat	12	33 %
Auslaß	34	21 %

Es ist keine Signifikanz nachweisbar. Insbesondere zeigt hier das abrupte Absetzen der Medikation keine nachteiligen Auswirkungen.

Ätiologische Faktoren erlangen ebenfalls keine statistisch nachweisbare Bedeutung.

Tab. 2.10

Rückfallquote für Ätiologie bei JUUL-JENSEN (1964)

	N	% RF
unbekannte Ursache	156	32 %
bekannte Ursache	44	43 %

Dasselbe gilt für die als "Schwere" bezeichnete Anfallsfrequenz, wobei kleine und große Anfälle unter Verwendung eines Schlüssels zusammengefaßt sind.

Tab. 2.11

Rückfallquote für Anfallsfrequenz (große und kleine Anfälle) bei JUUL-JENSEN (1964)

große Anfälle	und/oder	kleine Anfälle	N	% RF
bis 1 pro 2 Jahre		bis 4 pro Jahr	118	32 %
bis 5 pro Jahr		bis 1 pro Woche	64	36 %
über 5 pro Jahr		über 1 pro Woche	18	50 %

Dagegen ergaben sich, was das Erkrankungsalter angeht, Unterschiede, die sich auf einem Niveau von 1 % signifikant nachweisen lassen.

Tab. 2.12:

Rückfallquote für Erkrankungsalter bei JUUL-JENSEN (1964)

	N	% RF
bis 9 Jahre	42	36 %
10 - 29 Jahre	112	27 %
über 29 Jahre	46	46 %

Die Betrachtung der Rückfallsgefährdung in Relation zur Altersverteilung zum Zeitpunkt des Reduktionsbeginns erbrachte ähnlich einen deutlichen Unterschied (ebenfalls auf dem 1 % - Niveau signifikant).

Tab. 2.13:

Rückfallquote für Alter beim Reduktionsbeginn bei JUUL-JENSEN (1964)

	N	% RF
bis 9 Jahre	38	3 %
10 - 29 Jahre	27	33 %
über 29 Jahre	50	34 %

Ohne Beleg in Form von Zahlen findet sich die Angabe, daß die Dauer der Anfallsfreiheit vor Reduktionsbeginn in keinem Zusammenhang mit der Prognose stehe.

JANZ (1969 a) berichtet über eine 1965 gemeinsam mit KALUZA und SCHILLING durchgeführte Untersuchung aller in den Jahren 53, 57 und 61 aufgenommenen Patienten der Heidelberger Anfallsambulanz (780 Patienten mit chronischer Epilepsie, davon aber nur 532 der Nachuntersuchung zugänglich). Es wird in dieser Arbeit hauptsächlich die Möglichkeit der Anfallskontrolle unter verschiedenen Aspekten betrachtet. Informationen über den Einfluß von Reduktion und Absetzen ergeben sich hier aus der

Unterscheidung "mit" oder "ohne" Medikation bei der Diskussion der Frage, ob man bei jahrelanger Anfallsfreiheit von Heilung sprechen kann. Unter der Definition von "Heilung" als mindestens 5-jähriger Anfallsfreiheit nach Absetzen wird die Aussicht, diesen Zustand zu erreichen, mit 15,6 % angegeben, bei 243 aufgrund der Beobachtungsmöglichkeit in Frage kommenden Patienten.

LOISEAU et al. (1972) finden eine Rückfallquote von 52 % bei 250 abgesetzten Patienten, sorgfältig untergliedert nach Erkrankungsalter (bis 12 Jahre, 12 - 20 Jahre, über 20 Jahre) und Anfallsart (generalisierte Krampfanfälle, partielle Anfälle mit komplexer Symptomatologie, partiell motorische Anfälle, für die Kindergruppe noch zusätzlich Absencen und Rolando'sche Paroxysmen). Jede dieser so gebildeten Untergruppen wurde wohl auf Parameter untersucht wie Behandlungsdauer bis Anfallsfreiheit, Zeit bis Beginn der Reduktion, Zeitspanne bis Auftreten des Rückfalls nach Reduktionsbeginn, Ätiologie und Anfallsfrequenz. Die Ergebnismitteilung bleibt allerdings sehr eklektisch, und zur Beschreibung von Unterschieden werden lediglich die entsprechenden, den gegenübergestellten Gruppen zugehörigen Mittelwerte angegeben. Für die Anfallsarten haben wir anhand des Textes folgende Tabelle zusammengestellt:

Tab. 2.14

Rückfallquote für Anfallsarten bei LOISEAU

	N	% RF
Rolando'sche Paroxysmen	40	5 %
reine Absencen	12	0 %
Absencen mit Grand Mal	13	69 %
generalisierte Anfälle	102	68 %
partiell motorische Anfälle	39	51 %
partielle Anfälle mit komplexer Symptomatik	42	64 %

Außer den Anfallsarten läßt sich ein gruppenübergreifender Zusammenhang oder Unterschied für keinen der Parameter ausrechnen, da für die Mehr-

zahl der Untergruppen jeweils Angaben fehlen. Allerdings ist eine solche globalisierende Betrachtungsweise nach Meinung der Autoren auch nicht angemessen. Insoweit als weitere Ergebnisse zum Vergleich herangezogen werden können, sind sie im Ergebnisteil dieser Studie aufgeführt.

Aus dem Jahre 1972 gibt es eine an strenge Nachbeobachungskriterien (5 Jahre) gebundene Untersuchung von HOLOWACH et al. an 148 Kindern. Die Gesamtrückfallquote ist hier mit 24 % angegeben. Differenziert wurde nach Geschlecht, Rasse, familiäre Belastung, Erkrankungsalter, Alter zum Zeitpunkt der Reduktion, Anfallshäufigkeit und Dauer der Krankheit vor Erreichen der Anfallsfreiheit, sowie Anfallstyp, Ätiologie und EEG - Kriterien.

Unterschiede allerdings nur oberhalb des 5 % - Niveaus stellten sich heraus für das Erkrankungsalter.

Tab. 2.15:

Rückfallquote für Erkrankungsalter bei HOLOWACH

Lebensjahr	N	% RF	Lebensjahr	N	% RF
1	31	26 %	8	10	20 %
2	30	23 %	9	5	60 %
3	15	40 %	10	4	0 %
4	13	0 %	11	5	0 %
5	15	33 %	12	2	50 %
6	8	0 %	13	3	67 %
7	7	28 %			

Hochsignifikante Ergebnisse ($p = 0.001$) dagegen erbrachte die Untersuchung des Einflusses von Krankheitsdauer vor Erreichen der Anfallsfreiheit. Bei innerhalb von 6 Jahren erreichter Anfallskontrolle kann zu einem hohen Prozentsatz (über 75 %) erfolgreich abgesetzt werden, bei einem darüberhinausgehenden Zeitraum bis zur Anfallsfreiheit sind die Aussichten fast null. Desgleichen deutlich unterschiedliche Ergebnisse bringt der Vergleich der Anfallsarten.

Tab. 2.16:

Rückfallquote für Anfallsarten bei HOLOWACH

	N	% RF
Grand Mal	36	8 %
Jackson - Anfälle	19	53 %
psychomotorische Anfälle	16	25 %
Fieberkrämpfe	32	12 %
Petit Mal	8	12 %
Myoklonien	2	0 %
Kombinationen	35	40 %

Der Bericht von TUDOR et al. (1973) bezieht sich auf 123 Kinder als dem der Nachbeobachtung zugänglichen Anteil an den insgesamt in einem bestimmten Territorium (Bukarest und Umgebung) innerhalb von drei Jahren diagnostizierten Kinderepilepsien (ursprünglich 154 Fälle). Die Untersuchung hat deshalb eher eine Aussagekraft im epidemiologischen Sinne als die meisten anderen Studien aus Kliniken mit selektierten Kollektiven, außerdem stellt dieses Vorgehen den Bezug her auf eine Grundgesamtheit behandlungsbedürftiger Patienten unter Einschluß auch erfolglos therapierter Patienten und auch von solchen, wo eine Reduktion nicht gewagt wurde. Die Studie eignet sich somit also auch zur Betrachtung einer globalen "Heilungs" - Prognose der behandelten Epilepsie.

Die eigentliche Gruppe der Reduzierten hat einen Umfang von 82 Fällen bzw. 58 mit 3-jähriger Nachbeobachtung. Die Patienten verteilten sich wie folgt auf die einzelnen Prognosegruppen:

Tab. 2.17:

Prognosegruppen bei TUDOR et al.

	N	Anteil
I abgesetzt und 3 Jahre anfallsfrei	46	37 %
II abgesetzt aber noch nicht 3 Jahre anfallsfrei	24	19 %
III nicht reduziert aber anfallsfrei	11	9 %
IV nicht reduziert und nicht anfallsfrei	30	24 %
V Rückfall nach Reduktion	12	10 %

Die Untersuchung bezieht sich auf die Anfallsart, mit deutlichen Prognoseunterschieden für die einzelnen Kategorien:

Tab. 2.18:

Rückfallquote für Anfallsarten bei TUDOR

	N	% RF
primär generalisierte große Anfälle	23	4 %
sekundär generalisierte Anfälle	19	32 %
Petit Mal	1	0 %
akinetische und myoklonische Anfälle	2	50 %
elementar-fokale Anfälle	3	33 %
komplex-fokale Anfälle	7	29 %
Halbseitenkrämpfe	2	100 %
andere	2	0 %

Der Einfluß weiterer Kriterien - z.B. Alter bei Erreichen von Anfallsfreiheit, Ätiologie, Zusammenhang mit der Pubertät - ist leider etwas unübersichtlich dargestellt, soweit nachvollziehbar ergeben sich bei den relativ kleinen Fallzahlen jedoch keine signifikanten Unterschiede.

Die Untersuchung von JANZ und SOMMER-BURKHARDT (1976) kann als Vorläufer der vorliegenden Studie betrachtet werden. Die 253 reduzierten Patienten

dieser Studie machen 90 % der Patienten aus unserer Untersuchung aus. Die Gesamtrückfallquote lag entsprechend der kürzeren Beobachtungsdauer mit 48 % etwas niedriger als bei uns (s.S. 32). Schwerpunkte der Studie waren der Vergleich der Extremgruppen von Nicht - Anfallsfreien mit erfolgreich Abgesetzten sowie die Rückfallrate nach vollständigem Absetzen ohne Berücksichtigung des Reduktionsverlaufs (85 Patienten bei einer Mindestnachbeobachtung von allerdings 1/2 Jahr nach Absetzen). Untersucht wurden Anfallsart, Erkrankungsalter, Krankheitsdauer, tageszeitliche Bindung und EEG - Parameter. Die Rückfälle nach Absetzen traten häufig sehr bald nach der letzten Tablette auf (56 % innerhalb der ersten drei Monate, 68 % innerhalb des ersten halben Jahres). Bei früherem Erkrankungsalter wurde eine bessere Rückfallprognose nach Absetzen gefunden als bei spätem Einsetzen der Anfälle (Modalwert nach Mann - Whitney - Test: 16 für Rückfällige, 5 für Nicht - Rückfällige). Keine Beeinträchtigung der Rückfallhäufigkeit geht demnach von der Krankheitsdauer aus (Modalwert: 5 für Rückfällige, 6 für Nicht - Rückfällige). Es ergaben sich unterschiedliche Rückfallquoten für einzelne Anfallsarten:

Tab. 2.19:

Rückfallquote nach Absetzen für Anfallsarten nach JANZ und SOMMER-BURKHARDT

	N	% RF
reine Grand Mal	24	33 %
reine Absencen und/oder Impulsiv-PM	15	20 %
Absencen und/oder Impulsiv-PM mit Grand Mal	14	57 %
Propulsiv-PM	5	20 %
rein fokale Anfälle	7	57 %
fokale Anfälle sekundär generalisiert	19	37 %

Unter den Formen tageszeitlicher Bindung rezidierten Schlafepilepsien nach Absetzen deutlich seltener als Aufwachepilepsien.

Tab. 2.20:

Rückfallquote nach Absetzen für Formen tageszeitlicher Bindung nach
JANZ und SOMMER-BURKHARDT

	N	% RF
Oligoepilepsie	25	44 %
Aufwachepilepsie	12	66 %
Schlafepilepsie	22	18 %
Diffuse Epilepsie	3	33 %

Die Untersuchung von FÖRSTER und SCHMIDBERGER (1979) hat hauptsächlich EEG - Befunde als Prognosekriterien zum Gegenstand, führt aber neben der für uns interessanten Gesamtrückfallrate (31 %) auch eine nach Anfallsarten getrennte Rückfalltabelle an für die 114 untersuchten Kinder.

Tab. 2.21:

Rückfallquote für Anfallsarten nach FÖRSTER und SCHMIDBERGER

	N	% RF
Grand Mal	51	37 %
Pyknolepsie	31	19 %
BNS	8	25 %
myoklonisch - astatisch	12	8 %
psychomotorisch	10	70 %
fokal	2	0 %

Die Untersuchung von ANNEGERS et al. von 1980 an 457 Fällen bzw. 305 anfallsfrei Gewordenen ist nur in dem Sinne eine Reduktionsstudie, als für Patienten ohne Medikation jeweils der Prozentsatz an Patienten, die einen sogenannten Remissionsstatus (in diesem Fall 5 Jahre Anfallsfreiheit) erreichten, gesondert aufgeführt ist. Es fehlt z.B. aber schon die Angabe, ob nicht auch Patienten hier mit eingerechnet werden, die nie Medikamente einnahmen. Hinweise auf das therapeutische Vorgehen fehlen

zwangsläufig bei der Anlage der Studie als Aufarbeitung der zentral erfaßten Daten aller Epilepsie - Patienten einer Region (Rochester, Minnesota), auch der in der freien Praxis behandelten. Für die Berechnung der Rückfallquote werden allerdings die Patienten mit einbezogen, bei denen die Medikation beibehalten wurde. Sie liegt bei einer Gesamtbeobachtung von 10 Jahren (nicht zu verwechseln mit der Nachbeobachtung nach Reduktion) bei 15 %. Der Anteil der Abgesetzten bezogen auf die Anfallsfreien (305 Fälle) liegt zwischen 50 % (nach 5 Jahren) und 66 % (nach 20 Jahren). Da die Rückfälligen sich aber zu nur 2/3 unter den Abgesetzten befinden, kann man sich eine unerwartet nur geringe Risikoerhöhung durch den Absetzvorgang ausrechnen.

Praktisch ist diese Arbeit nur für die Berechnung der globalen "Heilungs"rate brauchbar. Allerdings bietet sie aber als epidemiologisch angelegte Untersuchung einen guten Vergleich und relativiert die Prognoseaussagen der meisten übrigen Autoren, gewonnen an der noch sehr selektierten Klientel von Universitätskliniken.

Die Untersuchungen von OLLER DAURELLA et al. von 1976 und 1977 erweisen sich einmal wegen der hohen Patientenzahlen (522 Reduzierte im 2. Durchgang) und der nur hier so differenzierten Klassifizierung nach Anfallstypen als wertvoll. Andere Parameter wurden allerdings überhaupt nicht untersucht, ein weiterer Mangel liegt in der fehlenden Mindestnachbeobachtung. Reduziert wurde nach 5 Jahren Anfallsfreiheit. Auf die Konsequenzen dieser langen Wartezeit bis Reduktionsbeginn, besonders auch im Zusammenhang mit der auffällig günstigen Rückfallprognose (34 % Rückfälle) wird in den entsprechenden Kapiteln eingegangen (s.S. 36). Auf die entsprechenden Rückfallquoten für die einzelnen Epilepsie- bzw. Anfallstypen wird ebenfalls im jeweiligen Abschnitt Bezug genommen.

Tab. 2.22:

Rückfallquote für Epilepsie- und Anfallsarten nach Reduktion bzw. Absetzen bei OLLER DAURELLA (1977)
(modifiziert, für Reduktionsspalte alle Abgesetzte als Nicht - Rückfällige eingeschlossen, s.S. 53)

	N	REDUZIERTER		ABGESETZTE	
		insgesamt	unter Reduktion	N	% RF
		% RF	% RF		
primär generalisierte Epilepsie	126	15 %	8 %	57	16 %
reine Absencen	35	6 %	3 %	22	5 %
reine Impulsiv - PM	4	25 %	0 %	4	25 %
Absencen und Impulsiv - PM	1	100 %	0 %	1	100 %
Absencen und GM	18	22 %	22 %	3	0 %
Impulsiv - PM und GM	14	0 %	0 %	7	0 %
Absencen + Impulsiv - PM + GM	5	20 %	20 %	1	0 %
primär generalisiertes GM	45	16 %	4 %	17	29 %
andere	4	75 %	50 %	2	50 %
fokale Epilepsie	210	27 %	13 %	78	37 %
rein elementar	24	25 %	13 %	13	23 %
rein komplex	22	27 %	14 %	9	33 %
elementar und komplex	2	50 %	50 %	-	-
elementar und GM	43	23 %	14 %	17	24 %
komplex und GM	61	28 %	10 %	23	48 %
elementar + komplex + GM	1	0 %	0 %	-	-
nur fokales GM	57	28 %	14 %	16	50 %
sekundär generalisierte Epilepsie	44	20 %	16 %	24	25 %
propulsiv	12	25 %	8 %	7	29 %
tonisch generalisiert	8	13 %	0 %	5	25 %
myklonisch astatisch	13	38 %	15 %	7	43 %
unilaterale Epilepsie	65	34 %	11 %	34	44 %
unklassifizierte Epilepsie	64	19 %	3 %	35	29 %

Von den 202 mindestens 5 Jahre anfallsfrei gebliebenen Patienten aus HEYCOP TEN HAM's systematischem, erst teilweise ausgewerteten Reduktionsversuch (1980) wurden 156 reduziert. 49 erlitten einen Rückfall (Rückfallquote 32%), davon 28 in der Reduktionsphase und 21 danach. 102 Patienten sind nach vollständigem Absetzen 2 Jahre nachbeobachtet und weiter anfallsfrei. Für die Epilepsie- bzw. Anfallsarten ergaben sich folgende Rückfallquoten:

Tab. 2.23:

Rückfallquote für Epilepsiearten bei HEYCOP TEN HAM

	N	% RF
primär generalisiert	57	44 %
fokal	54	35 %
sekundär generalisiert	11	27 %
unter 3 Anfälle	11	0 %
Rolando'sche Paroxysmen	10	0 %
unklassifizierbar	8	25 %

Tab. 2.24:

Rückfallquote für Anfallsarten bei primär generalisierter Epilepsie bei HEYCOP TEN HAM

	N	% RF
nur Absencen	13	8 %
Absencen mit Grand Mal	20	50 %
nur Grand Mal	24	58 %

3. VORAUSSETZUNGEN UND METHODEN

Vorliegende Arbeit versteht sich als Teil einer umfassenderen Studie über die Therapie - Prognose von Epilepsie. Beobachtungen und Ergebnisse mit Bezug auf das primäre therapeutische Ziel in der Behandlung von Epileptikern, nämlich das Erreichen einer definierten Zeit von Anfallsfreiheit unter den verschiedenen Voraussetzungen, finden sich in dem von KERN (1982) bearbeiteten Teil. Gegenstand der vorliegenden Untersuchung ist das Risiko für einen Patienten mit Epilepsie, nach Erreichen einer mindestens 2-jährigen Anfallsfreiheit wieder rückfällig zu werden unter dem Versuch, mit einer geringeren Dosis oder ganz ohne Antiepileptika auszukommen. EEG - Parameter, sowohl in Hinblick auf ihre Aussagekraft für die allgemeine Prognose als auch für die Voraussagefähigkeit in puncto Rückfallrisiko, werden in einem dritten Teil von PUHLMANN (1982) untersucht.

3.1 Allgemeine Eingangsbedingungen

Von insgesamt 582 Patienten, das sind alle, die nachfolgend aufgeführte Bedingungen erfüllen, wurden aufgrund ihrer Krankengeschichte die weiter unten spezifizierten Daten erhoben und elektronisch gespeichert. Für alle Patienten war die Diagnose sicher gestellt worden aufgrund der Anamnese und der klinischen und encephalographischen Untersuchung. Mindestens 3-malig mußten die Anfälle aufgetreten und eine medikamentöse Therapie indiziert gewesen sein. Patienten mit Fieberkrämpfen ausschließlich, Patienten mit nachgewiesenem Hirntumor und Patienten mit alkoholinduzierten epileptischen Anfällen blieben unberücksichtigt. Alle Patienten waren im Minimum 3 Jahre in Behandlung, 473 davon frühestens seit 1949 als Patienten von D. JANZ in Heidelberg bzw. in Berlin, 109 als Patienten der Poliklinik der Abteilung für Neurologie der Freien Universität Berlin, Klinikum Charlottenburg, frühestens seit Juli 1973 (Dienstantritt von D. JANZ als Leiter der Abteilung). Für beide Gruppen wurde die Beobachtung am 1. Januar 1979 abgeschlossen. Obwohl die Zeiträume, aus denen beide Kollektive stammen, verschieden sind, darf dadurch, daß in beiden das gleiche Therapiekonzept angewandt wurde, eine grundsätzliche Vergleichbarkeit angenommen werden bei Einbeziehung einer

größtmöglichen Zahl von Patienten. Bei Patienten der Poliklinik, die zum Stichtag schon anfallsfrei waren, wurde die anfallsfreie Zeit davor mit eingerechnet, so daß sich auch in dieser Gruppe Patienten mit über 5-jähriger Beobachtung finden, insgesamt ist allerdings verständlicherweise die Behandlungs- bzw. Beobachtungszeit durchschnittlich bedeutend kürzer.

3.2 Therapiekonzept

Als erstes Behandlungsziel wurde immer angesehen das Erreichen von Anfallsfreiheit unter Verwendung möglichst nur eines Medikamentes, wenn nötig bis zur toxischen Grenze ausdosiert. Nach Erreichen der Anfallsfreiheit wurde im Regelfall (d.h. bei Fehlen gravierender Nebenwirkungen, die eventuell zu früherer Medikationsänderung zwingen) 2 Jahre abgewartet bis zum Reduktionsbeginn. Die Reduktion selbst erfolgte unter EEG - Kontrolle extrem langsam über Jahre, auf Rückfälle wurde mit Dosiserhöhung auf die vorhergehende, zur Anfallskontrolle ausreichende Stufe reagiert. Nebenwirkungen, klinische Erfahrung mit bestimmten Anfallstypen, unterschiedliche Einstellung des Patienten und anderes waren jedoch häufig Grund zu Abweichungen von diesem Schema.

3.3 Methode

Es handelt sich also um eine retrospektive Studie gegründet auf Datenerhebung aus der Krankengeschichte anhand eines von uns erstellten Fragebogens. Zwecks Verlängerung der Nachbeobachtungszeit und zur Erhebung einiger fehlender Daten, besonders des Körpergewichtes zur genaueren Dosisbestimmung, wurden zusätzlich alle Patienten einmal, und die nicht geantwortet haben, zweimal angeschrieben. (Der Rücklauf betrug übrigens 56 % für das Gesamt der Patienten und 65 % für das Kollektiv des vorliegenden Teils der Studie, nämlich des Anteils der reduzierten und Abgesetzten). Grundsätzlich haben alle retrospektiven Studien den Nachteil, daß die Variierung der untersuchten Parameter nicht unabhängig von anderen Faktoren, was hieße nur dem Zufallsprinzip

folgend, vorgenommen werden kann. Diesen Nachteil auszugleichen kann versucht werden durch möglichst weitgehende Konstanthaltung anderer Einflußgrößen, also Beschränkung der Aussagen auf Untergruppen mit möglichst vielen identischen Merkmalen. Allerdings sind diesem Vorgehen durch die entstehenden kleinen Fallzahlen sehr bald Grenzen gesetzt.

3.4 Definitionen

A n f a l l s f r e i h e i t oder Remissionsstatus werden als gegeben betrachtet nach 2-jährigem Ausbleiben von Anfällen, Auren oder von Patienten geschilderten Ereignissen, die auf ein Anfallsgeschehen deuten. Die Festlegung auf 2 Jahre erfolgt einmal analog der für die Prognose (mit Erreichen von Anfallsfreiheit als Kriterium) maßgeblichen Untersuchung RODIN's (1968). Außerdem hat sie aber hauptsächlich den Vorteil, daß bei einem bei uns vorgesehenen Reduktionsbeginn erst nach Ablauf dieser Frist von 2 Jahren das unter der Reduktion erhöhte Rückfallrisiko im Regelfall noch nicht eingegangen ist.

R ü c k f a l l bezeichnet das Wiederauftreten eines Anfalls oder eines als solchen zu interpretierenden Ereignisses nach Erreichen von Anfallsfreiheit.

Unter **R e d u k t i o n** wird jegliche Verminderung der Medikation innerhalb des anfallsfreien Intervalls gefaßt, sei es aufgrund geplanter Reduktionsschritte mit dem Ziel einer völligen Medikamentenfreiheit, sei es aber auch nur im Sinne eines Zurückgehens mit der Dosis unter dem Auftreten von Nebenwirkungen. Von Patienten initiierte Medikationsverringerung wurde ebenfalls eingeschlossen sofern sie nicht prompt von einem Rückfall gefolgt wurde. Diese Patienten mit Rückfall nach Auslaß wurden ausgeschlossen für die Untersuchung des Einflusses einzelner Parameter auf die Rückfallquote, eingeschlossen dagegen für die Berechnung der globalen Rückfallquote.

Der Ausdruck **A b s e t z e n** beschreibt ausschließlich die Verringerung der Medikamentendosis auf null von einer bestimmten, meist schon sehr niedrigen Dosis aus.

Ohne die Möglichkeit einer vollständigen H e i l u n g von Epilepsie an dieser Stelle diskutieren zu wollen, benutzen wir diesen Ausdruck für die Beschreibung eines jahrelang andauernden Remissionsstatus ohne Medikamente.

Die Definitionen für M i n d e s t n a c h b e o b a c h t u n g und a u f g e s c h l ü s s e l t e R ü c k f a l l q u o t e finden sich im Kapitel 3.5 (S. 26 u. 27). Zum Begriff R e d u k t i o n s - g e s c h w i n d i g k e i t siehe das entsprechend überschriebene Kapitel (S. 97).

3.5 Spezielle Eingangsbedingungen

Die Untersuchung der Rückfallshäufigkeit unter bestimmten Bedingungen kann nur von anfallsfrei gewordenen Patienten ausgehen. Da aber das Rückfallrisiko unter Reduktion Gegenstand dieses Teils der Studie ist, reduziert sich das Ausgangskollektiv weiter. Die Gruppe der Anfallsfreien aber nicht Reduzierten, d.h. der Beibehaltenen, böte sich als Kontrollgruppe an, kann aber diese Funktion nicht erfüllen, da eine Reduktion in der Regel versucht wurde und das Beibehalten der Medikation eine begründete Abweichung und damit Negativselektion darstellt, sei es, daß als prognostisch ungünstig geltende Kriterien vorlagen oder sei es, daß der Patient spezielle Vorbehalte zum Ausdruck brachte.

Obwohl in der Literatur sehr häufig vernachlässigt, stellt die Definition einer Mindestnachbeobachtung für die Nicht - Rückfälligen eine unabdingbare Voraussetzung dar, um Vergleichbarkeit einigermaßen zu gewährleisten. Am zweckmäßigsten sollte der Beginn der Reduktion als Bezugspunkt gewählt werden. Der Forderung nach möglichst ausgedehnter Nachbeobachtung als Aufnahmekriterium steht das Bestreben nach hohen Fallzahlen und damit aussagekräftigeren Resultaten entgegen. 2 Jahre Nachbeobachtung nach Reduktionsbeginn, dem für uns gültigen Ausgangspunkt, sollten allerdings als unterste Grenze angesehen werden, um etwas über die zu erwartenden Rückfälle aussagen zu können. Es reicht aus, wenn man diese Forderung für die Nicht - Rückfälligen aufstellt, da für die Rückfälligen die Zuordnung zu ihrer Kategorie schon unabänderlich feststeht. Allerdings

muß man sich darüber im Klaren sein, daß man auf diese Weise die Rückfallquote künstlich erhöht. Da es uns aber im Wesentlichen auf die Relation der Quoten für verschiedene Untergruppen oder Kategorien ankommt, nehmen wir diese Verschiebung in Kauf für den Vorteil, mit höheren Fallzahlen rechnen zu können. Für bestimmte Fragestellungen wurde die Mindestnachbeobachtung verlängert. Rechnungen auf der Grundlage eines über 5 Jahre hinausgehenden Nachbeobachtungsintervalls wurden versucht, erwiesen sich aber aufgrund der niedrigen Fallzahlen als wenig aussagekräftig.

Daneben schien es uns aber auch von Interesse, nicht nur das Auftreten von Rezidiven unter bestimmten Voraussetzungen zu untersuchen, sondern auch danach zu unterscheiden, ob nach einem Rückfall erneute Anfallsfreiheit prompt gewährleistet war, oder ob der Rückfall einen Auftakt zu erneuter epileptischer Aktivität bedeutete. Diese, im Folgenden als `a u f g e s c h l ü s s e l t e R ü c k f a l l q u o t e` bezeichnete Rechnung birgt also folgende Eingangsbedingungen: 2 Jahre Mindestnachbeobachtung für die Nicht - Rückfälligen, und zusätzlich für die Rückfälligen 2 Jahre Mindestnachbeobachtung nach dem Ereignis.

3.6 Statistische Verfahren

Die von uns erhobenen Daten liegen zumeist auf Ordinalskalenniveau vor, einige nur mit Nominalskala, die Größe "Höhe der Dosierung pro kg Körpergewicht" als einzige zwar als Intervallskala, allerdings nur für eine jeweils begrenzte Anzahl von Patienten auswertbar aufgrund der verschiedenen eingesetzten Medikamente.

Für die Auswertung der Daten wurde das SPSS - Programm Version 8 benutzt (Siehe NIE et al. 1975).

Für die Parameter mit Nominalskala wurde ein auftretender Unterschied über den χ^2 - Test wie üblich auf Signifikanz geprüft (angegeben als p). Maßgeblich für unsere Studie wird ein Signifikanzniveau von 5 % bzw. 0.05. Ergebnisse auf einem Niveau bis 10 % werden gelegentlich als Tendenz mitgeteilt. Da sich eine dichotome Skala wie "Kein Rückfall / Rück-

fall" wie eine Rangskala behandeln läßt (SACHS 1974), kann man bei rangskalierten Parametern nicht nur Unterschiedshypothesen prüfen, sondern auch auf das Bestehen eines Zusammenhangs testen zwischen Rückfallshäufigkeit und dem entsprechenden Parameter. Dies geschieht durch die Berechnung eines Rangkorrelationskoeffizienten. Wir bevorzugten die Kennall'sche Korrelation tau gegenüber dem im Prinzip gleichwertigen Spearman'schen Koeffizienten, da diese für die bei uns häufig vorkommenden Verbundwerte etwas unempfindlicher ist, vor allem aber weil diese als einziges Korrelationsmaß nach dem verwendeten Programm bei Kreuztabellen auf Signifikanz geprüft wird (mit p angegeben). Hier wurde ebenfalls das Erreichen eines Niveaus von 5 % als ausreichend angesehen, um von einem signifikanten Zusammenhang sprechen zu können. Korrelationen im Sinne der aufgestellten Hypothese tragen ein positives Vorzeichen. Zusammenhänge im gegenteiligen Sinne sind entsprechend negativ.

Die Kontrolle des Einflusses einer dritten Größe auf einen gefundenen Zusammenhang bedeutet für diese Untersuchung bei den zahlreichen Interdependentien einen wichtigen Schritt. Sie wird erreicht durch Konstanthaltung der dritten Größe im Sinne einer getrennten Darstellung des Zusammenhangs für jeden einzelnen Wert der Kontrollgröße. Ein adäquates statistisches Verfahren wäre die Berechnung eines partiellen tau zum Vergleich mit dem ursprünglichen, unkontrollierten Koeffizienten (SIEGEL 1976). Da dieses partielle tau jedoch im verwendeten Auswertungsprogramm nicht vorgesehen ist, mußte auf die Benutzung eines anderen Rangkorrelationskoeffizienten mit geringer Stärke ausgewichen werden.

Die Höhe des Grund - Rangkorrelationskoeffizienten gamma (zero order) vermindert sich drastisch und nähert sich null für das partielle gamma, wenn die Kontrollvariable die eigentliche Ursache für den gefundenen Zusammenhang darstellt. Umgekehrt kann eine dritte Variable einen eigentlich zwischen zwei Parametern vorhandenen Zusammenhang verdecken, das äußert sich im Ansteigen des Koeffizienten "partial gamma" gegenüber dem "zero order gamma". Leider wird nach dem SPSS - System für diesen Koeffizienten keine Signifikanz errechnet.

Da für die "Medikamentendosis pro kg Körpergewicht" Intervallskalenniveau vorliegt, kann hier mit Hilfe des parametrischen T - Tests auf einen Unterschied in der Dosierung bei den Rückfälligen im Vergleich zu den

Nicht - Rückfälligen untersucht werden.

3.7 Hypothesen

Neben der Berechnung der Rückfallquote allgemein nach Reduktion sowie einer zahlenmäßigen Abschätzung für einen 100 %igen Therapieerfolg im Sinne einer "Heilung" für das Gesamt der Patienten geht es uns um die Überprüfung der folgenden Hypothesen, anhand derer wir den Einfluß der im Ergebnisteil aufgeführten Parameter auf die Rückfallprognose ausloten wollen.

Hypothese 1: Epilepsietyp

Es schneiden primär generalisierte Epilepsien in Bezug auf Rezidivneigung besser ab als fokale Formen.

Hypothese 2: Anfallstyp

- a) Es besteht ein erheblicher Unterschied in der Rückfallanfälligkeit für unterschiedliche Anfallsarten.
- b) Z.B. haben vor allem reine Absencen eine ausgesprochen gute Prognose, während komplex - fokale Anfälle meist ungünstig abschneiden.

Hypothese 3: Abhängigkeit großer Anfälle vom Schlaf - Wach - Rhythmus

- a) In der tageszeitlichen Bindung haben wir ebenfalls einen aussagekräftigen Prognoseparameter.
- b) Schlafepilepsien haben im Vergleich zu Aufwachepilepsien eine eindeutig geringere Rückfallerwartung.
- c) Oligoepilepsien zeigen auf lange Sicht wider naheliegenden Überlegungen nicht seltener Rezidive als andere Epilepsien.

Hypothese 4: Reduktionsstadium

- a) Erwartet wird eine Häufung der Rückfälle kurz nach Reduktionsbeginn, d.h. auch im ersten Reduktionsstadium.
- b) Außerdem treten Rückfälle kurz nach Absetzen massiert auf.
- c) Die Beschränkung auf eine weitgehende Reduktion ohne jedoch ganz abzusetzen, birgt den Vorteil einer geringeren Rückfallgefährdung.

Hypothese 5: Erkrankungsalter

Frühes Erkrankungsalter ist mit einem geringeren Rückfallrisiko behaftet als ein späterer Krankheitsbeginn.

Hypothese 6: Familiäre Belastung

Dieser Parameter wirkt sich, wenn überhaupt, mindernd auf das zu erwartende Rückfallrisiko aus.

Hypothese 7: "Schwere" der Epilepsie

Hohe Frequenz insbesondere der großen Anfälle, große Häufigkeit eines Status epilepticus, lange Krankheitsdauer bis Behandlungsbeginn und lange Dauer bis Erreichen von Anfallsfreiheit als Schwereparameter beeinflussen jeder für sich, insbesondere aber bei gleichsinnig stärkerer Ausprägung mehrerer Parameter die Rückfallprognose ungünstig.

Hypothese 8: Höhe der Dosierung

Die Dosishöhe der notwendig gewordenen Medikation läßt als Ausdruck der Schwere des Leidens eine Aussage über das zu erwartende Rückfallrisiko zu.

(Alternativhypothese: Hohe Dosierung zeigt im Sinne eines Heilungseffekts eine über die Supprimierung hinausgehende Wirkung in der Rückfallprophylaxe).

Hypothese 9: Regelmäßigkeit der Medikationseinnahme

Unregelmäßigkeiten bei der Einnahme der Antiepileptika haben gravierende Rückwirkungen auf das Auftreten von Rückfällen.

Hypothese 10: Häufigkeit der Konsultationen

Häufige Konsultationen sprechen für Zuverlässigkeit und lassen seltenere Rückfälle erwarten.

(Alternativhypothese: Häufige Konsultationen können durch die Schwere erforderlich sein und sind eher mit einer höheren Rückfallrate verknüpft).

Hypothese 11: Reduktionsbeginn

Längerwährende Medikation und damit längerwährende Anfallsfreiheit vor Beginn der Reduktion trägt, nimmt man die Nachteile in Form von Neben-

wirkungen entsprechend länger in Kauf, zur Verringerung des Rückfallrisikos nach der Reduktion bei.

Hypothese 12: Reduktionsgeschwindigkeit

- a) Ein langsamer Reduktionsablauf mit kleinen Schritten wirkt sich über die so verlängerte Medikationsphase hinaus günstig aus.
- b) Deshalb sind auch Rückfälle nach Absetzen bei langer Reduktionsphase seltener.

Hypothese 13: Wirkung der Antiepileptika

Die antiepileptische Medikation zeigt eine über die augenblickliche Anfallsunterdrückung hinausgehende Wirkung und verringert auch im weiteren Verlauf noch das Risiko eines Rückfalls.

4. ERGEBNISSE MIT DISKUSSION

4.1 Allgemein

Von 582 Patienten, mindestens 3 Jahre in Behandlung, erreichten 356 eine mindestens 2-jährige Anfallsfreiheit (61 %). Von 83 Fällen wurde trotzdem aus oben genannten Gründen (s.S. 26) von einer Reduktion Abstand genommen. Die restlichen 273 Patienten, bei denen mit einer Reduktion begonnen wurde, bilden das für unsere Untersuchung in Frage stehende Kollektiv. Der Ausschluß der Patienten mit Rückfällen direkt in Zusammenhang mit Auslaß bewirkt einen Wegfall von 13 Patienten. Die Eliminierung von Nicht - Rückfälligen mit einer Nachbeobachtungszeit von weniger als 2 Jahren läßt 234 Patienten für die Analyse übrig. Für die Berechnung der aufgeschlüsselten Rückfallquote stehen die Daten von 176 Patienten zu Verfügung. Von den Patienten mit großen Anfällen (ausschließlich oder in Kombination) wurden 196 mindestens 2 Jahre nach Reduktionsbeginn nachbeobachtet.

Die Fallzahlen dieser Ausgangskollektive tabellarisch zusammengefaßt sowie die Häufigkeiten der Werte für die einzelnen Parameter sind im Anhang in den Tabellen A 4.1.1 bis A 4.1.22 aufgeführt.

4.2 Gesamt - Rezidivquote

Ganz allgemein nach der globalen Rückfallquote stellt sich die einzig gemeinsame Frage in allen Untersuchungen, die sich mit der Prognose unter Reduktion von Antiepileptika beschäftigen. Normalerweise ist der Prozentsatz der Rückfälligen am Ausgangskollektiv der Reduzierten angegeben, größtenteils ohne Mindestnachbeobachtung.

Unter Zugrundelegung der für diese Arbeit gültigen Kriterien (u.a. 2 Jahre Nachbeobachtung für die Nicht - Rückfälligen) gilt für unser Kollektiv:

bei 234 Patienten 147 Rückfälle (63 %)

Der Vergleichbarkeit halber haben wir diese generelle Rückfallquote ohne

Mindestnachbeobachtung für unser Kollektiv ebenfalls berechnet:

bei 273 Patienten 159 Rückfälle (58 %)

Eine genauere, weil schrittweise Schätzung der Gesamtrückfallquote unter Zugrundelegung des jeweils beobachteten Kollektivs ist im Kapitel "Reduktionsstadium" auf Seite 56 dargestellt.

Für einen Vergleich mit den pädiatrischen Studien haben wir auch entsprechende Rückfallquoten ausgerechnet für Patienten, die bis zum 16. Lebensjahr in Behandlung gekommen waren:

bei 59 Patienten mit 2-jähriger Nachbeobachtung der
Nicht - Rückfälligen 25 Rückfälle (42 %) ;
bei 65 Patienten ohne Nachbeobachtungs - Kriterien
25 Rückfälle (38 %)

Allerdings ist die Vergleichbarkeit trotzdem stark eingeschränkt wegen der sehr unterschiedlichen Patientenkollektive und Behandlungsmuster.

Tab. 3.2.1

Literaturvergleich: Gesamt - Rückfallquoten

AUTOR	JAH R	N	% RF	MINDESTNACHBEOBACHTUNG (JAHRE)
Y A H R et. al.	1952	26	46 %	-
M E R R I T T	1958	89	44 %	-
S T R O B O S	1959	41	46 %	-
J U U L - J E N S E N	1964/68	200	36 % (40 %)	2 (5) nach Reduktion
L O I S E A U et al.	1972	250	52 %	-
O L L E R D A U R E L L A et al.	1977	522	34 %	-
A N N E G E R S et al.	1979	200	15 %	(5)
H E Y C O P T E N H A M	1979	151	32 %	2 nach Absetzen
J A N Z u. S O M M E R - B U R K H A R D T	1976	253	48 %	1/2 nach Absetzen
W I R		273	58 %	-
		234	63 %	2 nach Reduktion, für Nicht - Rückfällige
K I N D E R				
Z E N K E R et al.	1957	117	21 %	-
H O L O W A C H et al.	1972	148	24 %	5
T U D O R et al.	1973	82	15 %	-
F Ö R S T E R u. S C H M I D B E R G E R	1978	114	31 %	-
W I R		65	38 %	-
		59	42 %	2 nach Reduktion, für Nicht - Rückfällige

Aus dieser Tabelle geht hervor, daß Kinderepilepsien im allgemeinen offensichtlich mit einer geringeren Rückfallquote belastet sind. Auch bei unseren Patienten hatten diejenigen, die vor Vollendung des 16. Lebensjahr in Behandlung kamen, mit 42 % Rückfällen eine wesentlich günstigere Prognose als das Gesamtkollektiv mit 63 %.

Weiterhin spielt sicher die Nachbeobachtungszeit eine bedeutende Rolle. Auch wenn - bzw. gerade weil - mehrheitlich eine Mindestnachbeobachtung nicht gefordert wird (Ausnahme JUUL-JENSEN, HEYCOP TEN HAM, HOLOWACH), dürfte die durchschnittliche Nachbeobachtungszeit sehr unterschiedlich sein und einen wesentlichen Faktor für unterschiedliche Rückfallquoten darstellen, ein unkontrollierbarer Faktor allerdings in den meisten Fällen, da Angaben fehlen. Die in dieser Arbeit festgestellte erhebliche Erhöhung der Rückfallquoten im Vergleich zu denen der Studien von JANZ und SOMMER-BURKHARDT (1976) an größtenteils denselben Patienten wird wohl in erster Linie auf diesen Faktor zurückzuführen sein, ähnlich wie bei OLLER DAURELLA (1976 u. 1977), wo ebenfalls die Rückfallquote mit Erweiterung des Patientenkollektivs zu einem späteren Zeitpunkt wuchs, am deutlichsten aber bei JUUL-JENSEN (1964 u. 1968), wo sich die Erhöhung der Rückfallrate für jedes Jahr ablesen läßt.

In zwei Studien (ANNEGERS und TUDOR) werden alle diagnostizierten Epilepsiefälle einer Region erfaßt, somit ergibt sich ein repräsentativeres Bild, aber auch eines das differiert von dem üblichen, aus der negativen Auswahl an Universitätskliniken und -polikliniken entstandenen. Bei ANNEGERS sind auch Patienten eingeschlossen, die trotz jahrelang bestehender Anfallsfreiheit weiter voll unter Medikation stehen, was ebenfalls die Rückfallquote eher zu geringeren Werten verschieben dürfte.

Ein weiterer Grund ist zu suchen in der verschieden gehandhabten Einbeziehung ausgesprochen gutartiger Anfalls- und Epilepsieformen, z.B. Epilepsie mit Rolando'schen Fokus und Epilepsien mit sehr seltenen oder gar nur einmalig aufgetretenen Anfällen. Bei LOISEAU et al. machen diese beiden Arten 30 % der Fälle aus, HEYCOP TEN HAM verbessert seine Rückfallquote um 7 % wenn er Patienten mit weniger als 3 Anfällen mit aufnimmt. Bei den meisten Autoren sind jedoch diese Details gar nicht angegeben und lassen sich also nicht kontrollieren.

Man muß, glauben wir, auch grundsätzlich die Frage stellen, ob für die einzelnen Kollektive der verschiedenen Autoren mit einer ähnlichen Verteilung von Krankheitsbildern in den verschiedenen "Schweregraden" gerechnet werden kann; wobei der Begriff "Schwere" noch abzuklären sein wird, unter anderem auch hinsichtlich der Frage, ob und wie eine Vergleichbarkeit zwischen den verschiedenen Kollektiven erreicht werden kann (s. Exkurs II S.73).

Ein weiterer Mangel, der für fast alle Autoren zutrifft (Ausnahme ANNEGERS und TUDOR), ist der fehlende Bezug auf ein Ausgangskollektiv therapiebedürftiger Epileptiker, d.h. die Berücksichtigung auch der therapieresistenten Fälle. Eigentlich läßt sich nämlich ein Erfolg in der Therapie, in dem Falle dann definiert als Anfallsfreiheit ohne Medikation, erst ausmachen in Relation zu der Grundgesamtheit der behandelten Epileptiker. Es ist doch durchaus vorstellbar, daß unter unterschiedlicher, auch unterschiedlich aggressiver Therapie Patienten zu einem unterschiedlich hohen Prozentsatz anfallsfrei werden. Unter den unter solchen besonders herausfordernden Umständen eventuell vermehrt anfallsfrei Gewordenen können sich nämlich auch wieder in höherem Maße Rückfallanfälle befinden.

Insbesondere Autoren mit langer Anfallsfreiheit als Vorbedingung zur Reduktion nehmen sicher insofern eine Selektion vor, als Patienten mit Rückfällen vor Erreichen des vorgesehenen Zeitpunkts für den Reduktionsbeginn trotz möglicherweise lange bestehender Anfallsfreiheit keinen Eingang in die Studie finden, während ein anderer Autor mit früherem Reduktionsbeginn dieselben Patienten schon als Rückfällige unter Reduktion sehen würde, vorausgesetzt die für ihn maßgebliche anfallsfreie Zeit ist erreicht worden. Deshalb ist der positive Einfluß einer vorausgehenden langen Vollmedikationsphase, den OLLER DAURELLA (1977) anführt, eventuell ein nur vermeintlicher, und zumindest teilweise dem oben erläuterten Umstand zuzuschreiben. Diese von OLLER DAURELLA und anderen Autoren angeführte Hypothese wird aber noch diskutiert werden, da in unserer Studie die Dauer bis Reduktionsbeginn in einem gewissen Rahmen, unter bestimmten Voraussetzungen variiert, und so in ihrer Rückwirkung auf die Rückfallshäufigkeit untersucht werden kann.

4.3 "Heilungs" - Aussichten

Wie schon erwähnt, ist die Wahrscheinlichkeit, berechnet auf das Grundkollektiv aller wegen Epilepsie Behandelten, überhaupt zu einem Sistieren der Anfälle als Voraussetzung für eine Reduktion zu kommen, mit einzubeziehen in die Beurteilung der "Heilungs" - Aussichten. Leider gehen jedoch die meisten Autoren von einem fertigen Kollektiv schon Anfallsfreier aus.

In einer älteren Studie von JANZ (1969 a) findet sich eine auf mindestens 5 Jahre bezogene "Heilungs"-quote von 15,6 %, bezogen auf die 243 in den ersten beiden Stichjahren ohne weitere Selektion untersuchten Patienten mit chronischer Epilepsie der Heidelberger Anfallsambulanz (bei dem 3. Stichjahr wäre die Nachbeobachtung nicht gewährleistet).

TUDOR bezieht sich bei der Angabe einer "Heilungs"-quote von 37 % (Gruppe I) auf möglichst alle in 3 Jahren in der Region Bukarest aufgetretenen Fälle von Kinderepilepsie (123 sind noch erfaßbar). Neben der Beschränkung auf Kinderepilepsie dürfte die hier nur 3-jährige Mindestnachbeobachtungszeit diese günstige Prognoseaussage zumindest teilweise implizieren.

ANNEGERS gibt in seiner epidemiologisch angelegten Studie eine Rückfallquote von 24 % nach 20 Jahren Nachbeobachtung an, allerdings mit eingerechnet die weiter medikamentös Therapierten. Diese machen am Gesamtkollektiv der Anfallsfreien etwa 33 % aus. Aus der Wahrscheinlichkeit, Anfallsfreiheit zu erreichen ($p = 0,67$), ohne Medikamente auszukommen ($p = 0,67$) und 20 Jahre rezidivfrei zu bleiben ($p = 0,76$) läßt sich durch Multiplikation der Wahrscheinlichkeit für dieses Kollektiv eine "Heilungs"-quote von 34 % abschätzen; eine bei dem verglichen mit anderen Autoren sehr langen Beobachtungszeitraum sicher noch relativ zu niedrig angesiedelte Zahl.

Mit der im Kapitel "allgemein" angegebenen Quote für das Erreichen von Anfallsfreiheit ($p = 0,61$), dem Prozentsatz der Reduzierten ($p = 0,77$) und der nach den Tabellen 4.6.3 und 4.6.5 errechneten Wahrscheinlichkeit, von Rezidiven auf lange Sicht, also weit über die sonst zur Bestimmung der Rückfallquote geforderten 2 Jahre hinaus, verschont zu bleiben, errechnet sich für

unser Kollektiv eine globale "Heilungs"-quote von 13 bzw. 14 % ($p = 0,61 \times 0,77 \times 0,28$ bzw. $0,29$).

Zumindest mit den "Heilungs" - Aussichten an der Heidelberger Anfallsambulanz deckt sich dieses Resultat, es deckt sich aber gleichzeitig auch die Strukturierung der beiden Untersuchungskollektive als Durchschnittsklientel einer Epilepsie - Poliklinik. Die beiden anderen Untersuchungen erbringen dagegen erklärbar abweichende Ergebnisse.

Es bleibt zu bemerken, daß man mit solchen Zahlen ohne Zweifel in die Nähe der bei HABERMAAS (1901) dargestellten "Heilungs"-raten aus der Zeit vor Einführung der modernen anfallsunterdrückenden Medikamente gerät. Eine sogenannte "dauernde Heilung" trat nach seiner eigenen Untersuchung bei 10,3 % der 937 Epileptiker ein. Bei den anderen Autoren seiner Ära schwanken die Angaben zwischen 5 und 12,5 %. Unter diesem Aspekt läßt sich also ein weitergehender als gerade anfallsunterdrückender Erfolg antiepileptischer Medikation kaum annehmen.

4.4 Epilepsietyp und Anfallsart

In der Mehrzahl der aufgeführten Arbeiten werden die einzelnen Epilepsietypen bzw. Anfallsarten aufgeschlüsselt, und getrennt auf das jeweilige Rückfallrisiko untersucht. Leider ist dabei jedoch das zugrundeliegende Konzept von Fall zu Fall verschieden und deshalb schwer vergleichbar. In jüngerer Zeit scheint sich aber die Unterteilung in drei verschiedene Typen von Epilepsie durchgesetzt zu haben (primär generalisiert, fokal, sekundär generalisiert). Die einzelnen Typen können nach der Anfallsart weiter aufgeschlüsselt werden. Unter Anwendung dieser Klassifizierung lassen sich die von uns gefundenen Ergebnisse gut mit denen von HEYCOP TEN HAM und OLLER DAURELLA vergleichen. Vergleichbare Kategorien von Anfallsarten benutzen außerdem TUDOR und HOLOWACH, allerdings werden primär generalisierte und fokale Grand Mal schon vermengt. LOISEAU kennt die Unterscheidung: generalisierte Anfälle, motorisch partielle und komplex partielle Anfälle, für Kinder zusätzlich Epilepsien mit Absencen und Epilepsien mit Rolando'schem Fokus.

JUUL-JENSEN benutzt, wie in der Literaturübersicht beschrieben, eine Auf-

teilung in: "Petit Mal", "fokal symptomatisch", "nicht fokal symptomatisch" und "unbekannte Ursache", wobei unter "Petit Mal" alle Epilepsien mit 3/sec spike-wave-Muster zu finden sind, unter anderem aber auch Grand Mal; unter "fokal symptomatisch" sind alle Epilepsien subsumiert, die klinisch oder encephalographisch einen Hinweis geben auf einen Herd. Die Diagnose "nicht fokal symptomatisch" wird aus der Anamnese gestellt und die "unbekannte Ursache" durch Ausschluß. Alle Fälle der Petit - Mal - Kategorie sowie die meisten unter "unbekannte Ursache" dürften bei der von uns verwendeten Klassifikation unter der Sparte "primär generalisiert" wiederzufinden sein, die Kategorie "fokal symptomatisch" ist ähnlich unserer Kategorie "fokale Epilepsie" definiert. Leider ist keine der Kategorien weiter aufgeschlüsselt nach Anfallsarten.

Die im vorigen Abschnitt dargestellten Unterschiede in Nachbeobachtung, therapeutischem Vorgehen und eben auch den globalen Rückfallquoten lassen es sinnvoll erscheinen, hauptsächlich innerhalb einer bestimmten Untersuchung die Prognose eines bestimmten Epilepsie- oder Anfallstypes relativ zu den übrigen zu betrachten und eher diese Relationen zu vergleichen zwischen den einzelnen Untersuchungen.

4.4.1 Epilepsietypus

Hier interessiert zunächst die Frage, ob Unterschiede zwischen den beiden großen Gruppen "primär generalisiert" und "fokal" bestehen.

Tab. 4.4.1.1

Literaturvergleich: Rückfallquoten für Epilepsietyp

	primär generalisiert		fokal
JUUL-JENSEN (geschätzt)	35	=	36
HOLWACH et al.	10	<	25 (ohne GM)
TUDOR et al.	5	<	21
OLLER DAURELLA et al.	15	<	27
HEYCOP TEN HAM	44	>	35
WIR	64	=	64
WIR (Kinder)	39	<	53

Die von OLLER DAURELLA angegebene deutlich bessere Prognose primär generalisierter Epilepsien ist auf dem 5 % Niveau signifikant (χ^2 - Test). HEYCOP TEN HAM gibt für fokale Epilepsie eine etwas bessere Prognose an. JUUL-JENSEN findet, soweit man es aus den Angaben schätzen kann, für beide Typen ungefähr das gleiche Rückfallrisiko. Wir kommen zu einem ähnlichen Ergebnis.

Nur auf Kinderepilepsien bezogen scheint die Situation klarer zu sein mit einer von allen mitgeteilten Begünstigung der Gruppe mit primär generalisierter Epilepsie. Auch für unser Kollektiv läßt sich für Kinder (bei Behandlungsbeginn unter 16 Jahre) eine entsprechende Tendenz nachweisen.

In Tab. 4.4.1.2 sind die in dieser Untersuchung gefundenen Ergebnisse nochmals ausführlich aufgeführt. Unter die Kategorie "generalisierte Epilepsie mit fokalen Elementen" haben wir alle Fälle zusammengefaßt, die sowohl primär generalisierte Anfallsformen (Absenzen, Myoklonien) aufweisen und gleichzeitig sicher fokale Anfallssymptome zeigen (Jackson-Anfälle, psychomotorische Anfälle oder Auren). Bei HEYCOP TEN HAM und OLLER DAURELLA wird die Gruppe evtl. unter "nicht klassifizierbar" gefaßt, mit einer durchschnittlichen Rückfallerwartung bei OLLER DAURELLA und einer recht guten Prognose bei HEYCOP TEN HAM. Bei uns weist sie das höchste Rückfallrisiko überhaupt auf.

Tab. 4.4.1.2

Rückfallquote für Epilepsiearten

	N	RF	% RF
primär generalisiert	117	75	64 %
fokal	86	55	64 %
sekundär generalisiert	16	5	31 %
generalisiert mit fokalen Elementen	15	11	73 %
	234	146	62 %

RF = Rückfällige

p (χ^2) = 0.09

% RF = Rückfallquote

Entsprechend der im Kapitel "Gesamtrezidivquote" (s.S. 36) geforderten Berücksichtigung des eventuell unterschiedlichen Anteils anfallsfrei gewordener Patienten, erstellten wir Tabelle 4.4.1.3 mit den Rückfallquoten bezogen auf das jeweilige Ausgangskollektiv für die verschiedenen Epilepsietypen. Eine Mindestnachbeobachtung läßt sich hier allerdings nicht zur Bedingung machen, da sie das Grundkollektiv einseitig bei den Reduzierten einschränken würde. Beibehaltene sind deshalb ebenfalls eingeschlossen.

Tab. 4.4.1.3

Erreichen von 2-jähriger Anfallsfreiheit (AF) für Epilepsietypen und Rückfallquoten bezogen auf Ausgangskollektiv
(ohne Mindestnachbeobachtung)

	N	keine AF (%)	AF mit RF (%)	AF ohne RF (%)	incl. Beibeh. % RF
primär generalisiert	268	75 (28)	107 (40)	86 (32)	55 %
fokal	239	115 (48)	74 (31)	50 (21)	60 %
sekundär generalisiert	39	19 (49)	6 (15)	14 (36)	30 %
generalisiert mit fokalen Elementen	32	12 (37)	12 (37)	8 (25)	60 %
	578	221 (38)	199 (34)	158 (27)	58 %

4 Fälle unklassifizierbar

p (chi²) = 0.0001

Haben z.B. die für ihre an sich schlechte Prognose bekannten sekundär generalisierten Epilepsien laut Tabelle 4.4.1.2 eine zunächst erstaunlich niedrige Rückfallquote aufzuweisen - in Übereinstimmung übrigens mit den Ergebnissen von HEYCOP TEN HAM, und auch bei OLLER DAURELLA ist dieser Typus noch zwischen primär generalisierten und fokalen Epilepsien angesiedelt - so ist diese bei uns doch auch die Gruppe mit dem höchsten Anteil primär therapieresistenter Fälle. Fokalen Epilepsien, als einem weiteren Beispiel, ist demnach trotz einer identischen Rückfallquote eine schlechtere Gesamtprognose zuzuweisen als primär generalisierten

Epilepsien, wiederum aufgrund einer geringeren Erfolgsrate bezüglich des Erreichens von Anfallsfreiheit.

Daneben kann man sich auch für jeden Epilepsietyp getrennt die Frage stellen nach den Aussichten einer erneuten Anfallsfreiheit für die zunächst Rückfälligen. Die Ergebnisse auf der Grundlage des auf Seite 27 dargestellten Schemas für die aufgeschlüsselten Rückfallquoten finden sich in Tabelle 4.4.1.4.

Tab. 4.4.1.4

Erreichen erneuter Anfallsfreiheit (AF) für die Rückfälligen
(aufgeschlüsselte Rückfallquote) für Epilepsietypen

	N	kein RF (%)	erneut 2 J. AF (%)	Rückfällige nicht erneut 2 J. AF (%)
primär generalisiert	92	42 (46)	36 (39)	14 (15)
fokal	62	31 (50)	19 (31)	12 (19)
sekundär generalisiert	11	11 (100)	0 (0)	0 (0)
generalisiert mit fokalen Elementen	11	4 (36)	4 (36)	3 (27)
	176	88 (50)	59 (34)	29 (16)

$p (ch^2) = 0.04$

Es ergibt sich bei dieser Grobunterteilung jedoch kein auffälliger Unterschied zwischen den Gruppen.

4.4.2 Anfallsart

Leider können für den Vergleich der Anfallsarten als Differenzierung der Epilepsietypen aus der Literatur nur die Arbeiten von OLLER DAURELLA (1976 u. 1977) und für die primär generalisierten Epilepsien die von HEYCOP TEN HAM herangezogen werden. Bestimmte Anfallstypen finden sich aber auch bei anderen Autoren wieder. Tabelle 4.4.2.1 zeigt die Rückfallquote für die jeweilige Anfallsart.

Tab. 4.4.2.1

Rückfallquoten für Anfallsarten

	N	RF	%
reine Absencen	12	3	25 %
Absencen + Grand Mal	43	28	65 %
Impulsiv - Petit Mal + Grand Mal	24	22	92 %
primär generalisiertes Grand Mal	38	22	58 %
elementar	4	1	25 %
elementar + Grand Mal	4	1	25 %
komplex	15	13	86 %
komplex + Grand Mal	37	21	57 %
fokales Grand Mal	26	19	73 %
propulsiv Petit Mal	10	3	30 %
generalisiert tonisch	3	1	33 %
astatisch	3	1	33 %
Absencen + fokale kleine Anfälle	2	1	50 %
Absencen + fokale Grand Mal	9	7	78 %
Absencen + große + kleine fokale Anfälle	3	2	67 %
Impulsiv Petit Mal + fokale Anfälle	1	1	100 %
	234	146	63 %

$p(\chi^2) < 0.01$

Die entsprechenden Tabellen für die Rückfallquoten bezogen auf das Ausgangskollektiv (Tabelle A 4.4.2.1) und die aufgeschlüsselte Rückfallquote (Tabelle A 4.4.2.2) finden sich im Anhang.

Diskussion der einzelnen Ergebnisse:

Reine Absencen

Hier erscheint in der Literatur übereinstimmend die relativ beste Rückfallprognose (Ausnahme JUUL-JENSEN), nur übertroffen von der für Epilepsie mit Rolando'schem Fokus bei HEYCOP TEN HAM.

Bei unseren Patienten gilt dies ebenfalls, und zwar nicht nur in Bezug auf die eigentlich hier interessierende Rückfallprognose, sondern auch auf die Erfolgsrate bezüglich des Erreichens von Anfallsfreiheit (Behandlungsprognose). Es soll allerdings darauf hingewiesen werden, daß 2 der beobachteten 3 Rückfälle sich in Form von Grand Mal manifestierten, und daß alle 3 Rückfälle sich erst nach über 2 Jahren nach Reduktionsbeginn ereigneten.

Absencen und Grand Mal

Patienten mit Absencen plus Grand Mal werden nach den Literaturangaben übereinstimmend zu einem vielfach höheren Prozentsatz rückfällig als Patienten der gerade besprochenen Gruppe mit ausschließlich Absencen. Entsprechend fielen auch unsere Ergebnisse aus. Differierende Angaben, wenn auch nach keiner Seite bis in einen signifikanten Bereich ausschlagend, finden wir aber schon für den Vergleich dieses Anfallstypus mit reinem Grand Mal. Einer etwas ungünstigeren Rückfallprognose für reines Grand Mal bei HEYCOP TEN HAM steht eine geringfügig bessere Prognose bei OLLER DAURELLA entgegen. Fand sich bei uns ebenfalls nur ein geringer Unterschied in der Rückfallquote, so erhöht sich der Vorteil für das reine Grand Mal bei Betrachtung der Gesamtprognose durch einen deutlich höheren Anteil überhaupt bzw. nach Rückfall erneut anfallsfrei gewordener Patienten.

Impulsiv - Petit Mal

Diese Anfallsart allein oder in Kombination mit Grand Mal und/oder Absencen wurde bei OLLER DAURELLA in 4,5 % der Fälle diagnostiziert, bei HOLOWACH in 1 % und bei uns in 9 % der Fälle. Ein Vergleich der Rückfallquoten zeigt Unterschiede, wie sie extremer nicht sein könnten: einer sehr günstigen Rückfallquote bei OLLER DAURELLA (mit 9 % nur wenig ungünstiger als für Patienten mit reinen Absencen) und bei HOLOWACH (kein Rückfall bei allerdings nur 2 Fällen) steht bei uns das höchste überhaupt für eine Anfallsart gefundene Rückfallrisiko gegenüber (mit 92 % auch deutlich schlechter als für Fälle mit primär generalisierten Anfällen ohne Impulsiv - Petit Mal ($p < 0.01$)). Ein positiver Aspekt und eine Korrektur für die Gesamtprognose ergibt sich aber wiederum aus den Tabellen A 4.4.2.1 und A 4.4.2.2: Patienten mit Impulsiv - PM werden zu

einem überdurchschnittlich hohen Prozentsatz anfallsfrei, genauso wie sie nach einem Rückfall leicht wieder einen Remissionsstatus erreichen.

Primär generalisiertes Grand Mal

Nach TUDOR's Untersuchung an Kindern eignet sich diese Form bei nur 5 % Rückfällen neben Absencen am besten für die Reduktion. HEYCOP TEN HAM sieht dagegen hier die höchste Rückfallquote überhaupt (58 %). OLLER DAURELLA's und unsere Ergebnisse decken sich aber insoweit, als danach Patienten dieser Gruppe etwas überdurchschnittliche Aussichten auf Rezidivfreiheit haben, namentlich aber eine bessere Prognose als Patienten mit zusätzlich kleinen Anfällen oder zusätzlich Auren. Für diese letzte Form gilt übrigens nach unseren Daten, ähnlich wie für Grand Mal mit Absencen beschrieben, daß zu einer etwas ungünstigeren Behandlungs- und Rückfallprognose auch noch eine geringere Chance für eine erneute Anfallskontrolle nach Rückfall hinzukommt, immer im Vergleich zu reinen Grand Mal.

Epilepsie mit elementar-fokalen Anfällen

Die Rückfallprognose für diese Form wird ebenfalls sehr unterschiedlich beurteilt. Autoren, die nur Kinder untersucht haben, stellen eine recht hohe Rückfallquote fest, HOLOWACH mit 53 % für Jackson - Anfälle die mit großem Abstand höchste in seiner Untersuchung. Bei TUDOR zählt diese Form zusammen mit anderen fokalen Epilepsien zu solchen mit ungünstigem Verlauf. OLLER DAURELLA's Patienten haben dagegen gute Aussichten, anfallsfrei zu bleiben und auch LOISEAU, der diese Form erstaunlich häufig diagnostiziert (20 % seiner Patienten haben partiell - motorische Anfälle) berichtet von einem leichten, nicht signifikanten Vorteil gegenüber Patienten mit generalisierten Anfällen und solchen mit fokalen Anfällen komplexer Symptomatologie. Bei unseren 4 Fällen (1,7 % der Patienten), übrigens alles Kinder zum Zeitpunkt der Diagnose, sehen wir ausgesprochen günstige Reduktionsergebnisse (25 % Rückfälle, wie sonst nur noch bei reinen Absencen). Vermutlich steht hinter diesem Ergebnis die Einordnung der nicht getrennt diagnostizierten benignen Epilepsie mit Rolando'schen Paroxysmen in diese Kategorie. Für diese Anfallsform wurden übereinstimmend sehr geringe Rezidivquoten mitgeteilt (HEYCOP TEN HAM, LOISEAU). OLLER DAURELLA sieht bei sekundärer Generalisierung

dieser Form einen sprunghaften Anstieg der Rückfallquote auf das doppelte, eine Feststellung die wegen der bedeutend höheren Fallzahlen ein stärkeres Gewicht haben dürfte als die von uns festgestellte, nach wie vor ausgezeichnete Prognose. Außerdem muß diese für den Gesamtverlauf relativiert werden durch eine häufig relativ ausgeprägte Therapie-resistenz im Vergleich zu den ähnlich selten rezidivierenden Absencen (s. Tabelle A 4.4.2.1).

Epilepsien mit komplex-fokalen Anfällen

Für diese Anfallsform ist eigentlich nach allen Autoren mit einer ernsten Prognose zu rechnen. Insbesondere im Vergleich mit primär generalisierten Epilepsien bewegen sich die Zahlen im oberen Bereich (TUDOR, HOLOWACH, OLLER DAURELLA, FÖRSTER). Stark umstritten ist dagegen die relative Prognose verglichen mit elementar-fokalen Anfällen. Während sekundäre Generalisierung bei OLLER DAURELLA mit einer bedeutend höheren Rückfallrate gekoppelt ist (34 % Rückfälle gegenüber 11 % für die streng fokale Form) sind bei uns zusätzliche Grand Mal eher ein günstiges Zeichen. Beide Formen werden aber zu einem hohen Prozentsatz nicht anfallsfrei.

Fokales Grand Mal (mit Aura)

OLLER DAURELLA, der als einziger diese Kategorie getrennt aufführt, gibt hier eine relativ hohe Rückfallquote an. Nach Tabelle 4.4.2.1 bewegen wir uns hier ebenfalls in höheren Regionen. Die Rückfallquote ist mit der für komplex-fokale Anfälle vergleichbar, wie schon angeführt liegt sie etwas über der für reine Grand Mal. Man muß allerdings darauf hinweisen, daß zumindest bei unseren Patienten rezidivierende blande Auren wesentlich zu diesem Resultat beitragen. Rezidive großer Anfälle werden nämlich sogar etwas seltener beobachtet (primär generalisiertes Grand Mal: 58 % Rückfälle; fokal eingeleitetes Grand Mal: insgesamt 73 % Rückfälle, in Form von großen Anfällen 43 % Rückfälle).

Propulsiv - Petit Mal (PM)

Patienten mit Propulsiv - PM erleiden zu einem hohen Prozentsatz einen Rückfall bei OLLER DAURELLA. FÖRSTER und SCHMIDBERGER's Kinder haben im Vergleich zu anderen Anfallsarten eher wenig Rückfälle zu verbuchen.

Nach unserer Untersuchung zählt diese Gruppe, zusammen mit den beiden anderen sekundär generalisierten Epilepsietypen, zu den Formen mit der günstigsten Prognose. Bemerkenswert ist weiterhin, daß das Rezidiv in 2 von 3 Fällen nach über 10 Jahren nach Absetzen auftrat.

Epilepsie mit astatischen Anfällen

Astatische Anfälle sind bei OLLER DAURELLA mit einer ausgesprochen hohen Rezidiv - Anfälligkeit behaftet, bei uns dagegen haben sie, wie erwähnt, eine sehr günstige Prognose (bei der kleinen Fallzahl (3) sagt dies natürlich wenig aus, immerhin sind aber beide nicht - rückfälligen Patienten über 5 Jahre beobachtet). Getrübt wird dieses positive Resultat allerdings durch einen hohen Anteil (bezogen auf das Ausgangskollektiv) von Patienten, die nie anfallsfrei wurden.

Epilepsie mit tonischen Anfällen

Bei dieser Form sieht OLLER DAURELLA, genau wie wir, selten Rückfälle, allerdings sind die beiden nicht - rückfälligen Patienten diesmal weniger als 5 Jahre nachbeobachtet.

Aus dem Gesagten wird deutlich, daß, obwohl jeder Autor erhebliche Unterschiede in der Rückfallanfälligkeit der verschiedenen Epilepsie- und Anfallstypen festgestellt hat, Richtlinien für ein differenziertes Vorgehen bezüglich der Reduktion nur begrenzt gegeben werden können; zu widersprüchlich sind zu vielen Fragestellungen die Angaben nicht nur bezüglich des Rückfallrisikos, sondern auch bezüglich der relativ zu anderen Formen beobachteten Prognose. Daß nur der Zufall ungleichmäßige, aber gleichwohl von Autor zu Autor verschiedene Verteilungen hervorbringt, diese These ist nicht zu halten; in unserem Fall zum Beispiel war $p < 0.01$ für den χ^2 -Test. Es bleibt offen, ob sich dahinter unterschiedliche Definitionen, verschiedene Selektionen, unterschiedliches therapeutisches Vorgehen oder einfach auch nur unterschiedliche Beobachtungsbedingungen verbergen. So ist für weitere Untersuchungen neben der Benutzung eines gemeinsamen Klassifizierungsschemas vor allem eine weitgehende Standardisierung der Beobachtungsbedingungen zu fordern, um über Empfehlungen für wenige, häufig vorkommende Anfallstypen - z.B. Absencen, komplex-fokale Anfälle - hinaus gültige Regeln zu finden.

4.5 Tageszeitliche Bindung

JANZ und SOMMER-BURKHARDT stellten 1976 erstmals fest, daß Aufwach- und Schlafepilepsien nach Absetzen unterschiedlich stark zu Rückfällen neigen. Das von ihnen untersuchte Kollektiv ist weitgehend mit unserer Abgesetzten - Gruppe identisch und entsprechend gelangen wir zum gleichen Ergebnis, bei etwas längerer Nachbeobachtungszeit in den meisten Fällen. Unter Einbeziehung der noch nicht vollständig reduzierten Patienten ergibt sich für wesentlich höhere Fallzahlen ein Unterschied in der Rückfallquote auf dem 1%•Niveau zwischen den drei Formen der tageszeitlichen Bindung (Patienten mit weniger als 7 Anfällen wurden noch keinem Typ zugeordnet und als Oligoepilepsie klassifiziert).

Tab. 4.5.1

Rückfallquote für Typen tageszeitlicher Bindung der großen Anfälle

	N	RF	%
Aufwachepilepsie	63	52	83 %
Schlafepilepsie	57	32	56 %
diffuse Epilepsie	32	23	72 %
Oligoepilepsie	39	19	49 %
	191	126	66 %

$p(\chi^2) < 0.001$

fehlende Angaben: 5 Fälle

Die Differenz zwischen Aufwach- und Schlaftyp bleibt auch bei abschließlicher Betrachtung der lange nachbeobachteten Patienten erhalten, wegen der niedrigeren Fallzahlen allerdings nur auf dem 5 % - Signifikanzniveau. Dies gilt nicht für das relative Rückfallrisiko bei Oligoepilepsie, wo offensichtlich die späten Rückfälle mit der Länge der Nachbeobachtung für eine Angleichung der Rückfallquote an die für Schlafepilepsie und gar für diffuse Epilepsie sorgen.

Tab. 4.5.2

Rückfallquote für Formen tageszeitlicher Bindung bei 10 Jahren
Mindestnachbeobachtung (auch für Rückfällige)

	N	RF	%
Aufwachepilepsie	17	15	88 %
Schlafepilepsie	21	13	62 %
diffuse Epilepsie	8	6	75 %
Oligoepilepsie	9	7	78 %
	55	41	75 %

$p \text{ (chi}^2) < 0.3$

Teiltabelle Aufwach- / Schlafepilepsie: $p \text{ (chi}^2) < 0.05$

Fehlende Angaben: 2 Fälle

Zwischen dem hier besprochenen Parameter und dem Epilepsie - bzw. Anfallstyp bestehen enge Beziehungen, wie die Tabellen 4.5.3 und A 4.5.1 im Anhang zeigen.

Tab. 4.5.3 (s. S. 50)

Zwei der extrem verteilten Anfallsarten, nämlich Grand Mal mit Absencen (Aufwachtyp zu Schlaftyp wie 29 : 2) und Grand Mal bei komplex fokalen Anfällen (Relation umgekehrt mit 0 : 18) weisen nach unseren Erhebungen eine durchschnittliche Prognose auf. Wichtige Faktoren für die Differenz in der Prognose zwischen Aufwachtyp und Schlaftyp kann man demnach aber in der unbalancierten Verteilung von Impulsiv - PM (schlechte Prognose) fast ausschließlich auf den Aufwachtyp (Relation 17 : 1) und von sekundär generalisierten Epilepsien (gute Prognose) auf den Schlaftyp suchen (Relation 0 : 8).

Ein weiterer auffälliger Unterschied läßt sich allerdings bezüglich der Zeitspanne von Krankheitsbeginn bis Behandlungsbeginn verbuchen.

Abb. 4.5.1 (s. S. 51)

Tab. 4.5.3

Formen tageszeitlicher Bindung und Epilepsietypus (ohne Mindestnachbeobachtung)

	Aufwach- epilepsie	Schlaf- epilepsie	diffuse Epilepsie	Oligo- epilepsie	
primär generalisiert	56 (50 %)	22 (20 %)	11 (11 %)	23 (21 %)	112
fokal	8 (12 %)	27 (41 %)	16 (24 %)	15 (23 %)	66
sekundär generalisiert	-	8 (67 %)	3 (25 %)	1 (8 %)	12
primär generalisiert mit fokalen Elementen	5 (39 %)	4 (31 %)	2 (15 %)	2 (15 %)	13
	69 (34 %)	61 (30 %)	32 (16 %)	41 (20 %)	203

p (chi²) < 0.001

fehlende Angaben: 5 Fälle

Abb. 4.5.1
% Patienten
in Behandlung



													N
Aufwachepilepsie	0	0%	2	3%	4	9%	9	21%	14	42%	40	100%	69
Schlafepilepsie	2	3%	3	8%	8	21%	13	42%	19	74%	16	100%	61
diffuse Epilepsie	0	0%	0	0%	5	16%	7	38%	9	65%	11	100%	32
Oligoepilepsie	3	7%	4	17%	10	41%	9	63%	7	80%	8	100%	41

Abb. 4.5.1 Zahl der innerhalb einer bestimmten Zeit nach Krankheitsbeginn in Behandlung gekommenen Patienten und Anteil der nach einer bestimmten Krankheitsdauer in Behandlung sich befindlichen Pat. getrennt für Formen tageszeitlicher Bindung
(keine Mindestnachbeobachtung, incl. Pat. mit Rückfall nach Auslaß)

Der frühe Behandlungsbeginn bei der Mehrzahl der Patienten mit Oligoepilepsie erklärt sich am ehesten aus der Definition: Mit der Krankheitsdauer erhöht sich die Chance, die Grenze von 7 Anfällen zu überschreiten und damit einer anderen Gruppe zugeordnet zu werden. Die Interpretation, daß diese Patienten bei der relativ geringen Beeinträchtigung früher in Behandlung kommen, muß man für unwahrscheinlich halten.

Dagegen muß man für Aufwachepileptiker annehmen, daß sie tatsächlich erst später (zu 58 % nach über 10 Jahren) zum Spezialisten gehen als andere Patienten (nur zu 25 % nach über 10 Jahren): die Korrelierung des Zeitraumes von Erkrankungsbeginn bis Therapiebeginn mit der dichotomen, und deshalb wie eine Ordinalskala verwertbaren Gegenüberstellung von Aufwach- und Schlafepilepsie ergibt einen Zusammenhang mit der Signifikanz $p = 0,0002$ ($\tau = 0.34$ bei $N = 130$), beweisend für einen späteren Behandlungsbeginn bei Aufwachepileptikern.

Diffuse Epilepsien sind im übrigen in Bezug auf diese Fragestellung ganz ähnlich verteilt wie Schlafepilepsien. Das Nichternstnehmen der Krankheit, eine den Epileptikern vom Aufwachtyp zugeschriebene Eigenschaft (JANZ 1969 b), mag man als Erklärung in Erwägung ziehen. In Verbindung mit dem später vorgestellten Ergebnis, daß ein großer Zeitraum bis Behandlungsbeginn geringer werdende Aussichten auf Verschonung von Rezidiven bedeutet, läßt uns in dieser Auffälligkeit eine Ursache für die schlechte Prognose der Aufwachepileptiker suchen (s. Kapitel Krankheitsdauer bis Therapiebeginn Seite 73).

4.6 Reduktionsstadium / Globales Rückfallrisiko

Mag die Kombination dieser beiden Kapitelüberschriften auch zunächst verwundern, so glauben wir doch, durch Kombination der relativen Risiken für jedes Stadium eine genauest mögliche Abschätzung des Gesamtrisikos zu finden.

Es ist denkbar, daß ein Unterschied besteht zwischen dem Rückfallrisiko unter der Reduktion und dem nach Verzicht auf jegliche Medikation, also nach Absetzen (Hypothese 4).

Bei den meisten Autoren wird die Reduktionsphase relativ schnell durchlaufen und das jeweils erreichte Stadium der Reduktion zum Zeitpunkt des Rückfalls wird nicht angegeben. In den Untersuchungen von MERRITT (1958), OLLER DAURELLA (1976/77) und uns wird die Reduktion über Jahre vorgenommen. Deshalb findet sich jeweils eine große Gruppe noch im Reduktionsstadium befindlicher Patienten. Die von MERRITT und OLLER DAURELLA angegebenen Rückfallquoten für die Reduktionsphase, in Bezug auf ausschließlich die gerade im Reduktionsprozeß sich Befindlichen, stellen unserer Meinung nach insofern eine unsinnige Rechnung dar, als alle Abgesetzten unbeschadet auch die Reduktion überstanden haben. Deshalb muß die Zahl der Rückfälle im Reduktionsstadium bezogen werden auf die Gesamtzahl derer, die dem Reduktionsprozeß unterworfen wurden; d.h., Abgesetzte müssen zu den Nicht - Rückfälligen hinzugerechnet werden. Sieht man im vollständigen Weglassen der Medikamente ein neuerliches Risiko, dessen Höhe man kalkulieren will, kann man es vergleichen mit der nach dem obigen Verfahren ermittelten Rückfallquote unter Reduktion. Impliziert ist hierbei die sicher nicht ganz zutreffende Annahme, ein Beibehalten einer geringen Dosis hätte den Rückfall in jedem Fall verhindert.

Tab. 4.6.1 (s. S. 54)

OLLER DAURELLA sieht also im Gegensatz zu den anderen Autoren Rückfälle deutlich häufiger nach Absetzen. Man mag eine Erklärung für diesen Widerspruch im Zeitfaktor suchen: OLLER DAURELLA gibt eine Reduktions-

Tab. 4.6.1

Literaturvergleich Rückfallquote unter Reduktion bzw. nach Absetzen
(Abgesetzte in Sparte "unter Reduktion" als Nicht - Rückfällige einbezogen)

	RF unter Reduktion		RF nach Absetzen	
	N	% RF	N	% RF
MERRITT	89	34 %	38	23 %
OLLER DAURELLA (1977)	509	10 %	228	30 %
HEYCOP TEN HAM	156	19 %	128	16 %
WIR *	260	43 %	83	39 %

* Unter den gleichen Bedingungen, d.h. ohne Mindestnachbeobachtung als Bedingung.

dauer von mindestens einem Jahr an, vermutlich liegt aber der (leider unterschlagene) Durchschnittswert nicht wesentlich höher. Bei uns dauert die vollständige Reduktion in 62 % der Fälle 3 Jahre und länger, in 25 % sogar 6 Jahre und mehr. Die Nachbeobachtung nach Absetzen unterscheidet sich möglicherweise zusätzlich (bei OLLER DAURELLA länger ?).

Man könnte sich auch vorstellen, daß, bezogen auf den Verlauf der Reduktion selbst, das Risiko sich ungleichmäßig verteilt auf einzelne Schritte, zum Beispiel den Beginn. Um dies zu untersuchen, ist es nicht korrekt, die für die jeweilige Reduktionsstufe berechneten Rückfallhäufigkeiten zu vergleichen, da die Zahl der Patienten, die die nachfolgende Reduktionsstufe erreichen (also das Bezugs Kollektiv) jeweils abnimmt, sei es aufgrund erfolgten Rückfalls oder aufgrund fehlender Weiterbeobachtung. In Tabelle 4.6.2 auf der linken Seite sind die Rückfallquoten für das jeweilige Reduktionsstadium bezogen auf die jeweils der Beobachtung noch zugängliche, bisher anfallsfreie Patientengruppe.

Tab. 4.6.2 (s. S. 55)

Tab. 4.6.2

Relatives Rückfallrisiko für Reduktionsstadium / Gesamtrückfallrisiko pro erreichtes Stadium (RF_{ges})

(p (AF) = Wahrscheinlichkeit, anfallsfrei zu bleiben)

	N beobachtet	RF	%	p (AF)	p.p	RF gesamt (%)
Reduktion bis 75 %	260	39	15	0.85		15 %
50 %	199	36	18	0.82	0.70	30 %
25 %	144	26	18	0.82	0.57	43 %
unter 25 %	103	11	11	0.89	0.51	49 %
Abgesetzt	83	32	39	0.61	0.31	69 %

Tab. 4.6.3

Relatives Rückfallrisiko pro Jahr nach Beginn der Reduktion / Gesamt - Rückfallrisiko pro Zeitraum

(p (AF) = Wahrscheinlichkeit, anfallsfrei zu bleiben)

	N beobachtet	RF	%	p (AF)	p.p	RF gesamt (%)
1. Jahr	251	33	13	0.87		13
2. Jahr	198	23	12	0.88	0.76	24
5. Jahr	140	21.3 *	15	0.85 ⁽³⁾	0.47	53
10. Jahr	42	4.0 *	9.5	0.95 ⁽⁵⁾	0.29	71

* Mittel pro Jahr

Es wird ersichtlich, daß sich die Rückfallraten mit Ausnahme für das letzte Stadium "nach Absetzen" nur unwesentlich voneinander unterscheiden und man somit zumindest bis zum Erreichen der Absetzphase eine lineare Zunahme des Rückfallrisikos zu erwarten hat. Das Stadium "nach Absetzen" unterscheidet sich insofern wesentlich von den vorausgehenden, als die für die anderen Stadien zutreffende, relativ gleichmäßige Durchlaufdauer nicht gegeben ist und der Zeitfaktor eine bedeutende Rolle spielt. Ein Vergleich der mittleren Nachbeobachtungsdauer nach Absetzen von 3 bis 5 Jahren (Tab. A 4.1.22) mit der mittleren Reduktionsdauer von ebenfalls 3 bis 5 Jahren (Tab. A.4.1.21) zeigt, daß der Zeitfaktor für unser Kollektiv vernachlässigt werden kann für die Gegenüberstellung der Rückfallhäufigkeit nach Absetzen und der für gesamte Reduktionsphase (entsprechend Tab. 4.6.1). Betrachtet man aber die Absetzphase als ein letztes Reduktionsstadium verglichen mit den vorausgehenden, durchschnittlich 1 Jahr dauernden Schritten, wie in Tab. 4.6.2 geschehen, muß schon allein aufgrund des größeren Zeitraums in dieser letzten Phase ein mehrfach höheres Rückfallrisiko vorliegen. Im Gegensatz zu den Ergebnissen von OLLER DAURELLA, die eine ernsthafte Überlegung bezüglich der Beschränkung auf weitgehende Reduktion und Verzicht auf vollständiges Absetzen nahelegen, zeigt unsere Untersuchung also bei Betrachtung einer längeren Zeitspanne nach Absetzen kein erhöhtes Risiko für diesen Schritt an. Da man aber davon ausgehen muß, daß auch bei Fortführen der Medikation Rückfälle nicht ausgeschlossen bleiben, gibt es hiernach keinen Grund, auf diesen Schritt zu verzichten.

Durch die Berechnung der für das jeweilige Reduktionsstadium geltenden Wahrscheinlichkeit, anfallsfrei zu bleiben, hat man die Möglichkeit, durch Multiplikation dieser relativen Wahrscheinlichkeiten¹ eine Gesamtwahrscheinlichkeit für das Erreichen eines jeden Reduktionsstadiums zu berechnen, insbesondere auch für das Erreichen des letzten, des medikamentenfreien Stadiums.

¹ Die Unabhängigkeit dieser relativen Wahrscheinlichkeiten ergibt sich aus der Tatsache, daß nur der 1. Rückfall gezählt wird und dieser einem Reduktionsstadium eindeutig zugeordnet werden kann.

Aufgrund der Ausnutzung aller verfügbaren Informationen, auch den an nur kurz beobachteten Fällen erhobenen, insbesondere aber auch wegen des Ausschlusses von nicht erfaßbaren Rückwirkungen eines erlittenen Rückfalls auf die weitere Behandlungs- und damit Nachbeobachtungsdauer (der ebenfalls vorstellbare Einfluß ausbleibender Rückfälle auf den weiteren Verbleib in der Behandlung ist bis zum vorausgehenden Stadium allen Patienten gemeinsam) darf man für die so errechneten Rückfallquoten die größte Zuverlässigkeit annehmen (Tab. 4.6.2 rechte Seite).

Ähnlich wie mit den Reduktionsstadien kann man auch mit den jeweiligen Jahresabschnitten nach Beginn der Reduktion verfahren, und die pro Jahr erfolgten Rückfälle auf die bis dahin beobachteten und nicht schon vorher rückfällig gewordenen Patienten beziehen.

Tab. 4.6.3 (s. S. 55)

Es ergibt sich nach dem dargestellten Bild eine relativ gleichmäßige Verteilung der Rückfälle auf die ersten 5 Jahre und eine Abnahme der Rückfälle um höchstens $\frac{1}{3}$ für die nächsten 5 Jahre. Dagegen zeigt sich in Tabelle 4.6.4 für die abgesetzten Patienten, daß die am gleichen Kollektiv von JANZ und SOMMER-BURKHARDT beschriebene Häufung der Rückfälle kurz nach Absetzen nur zum geringen Teil auf der schwindenden Beobachtungsmöglichkeit aufgrund der mit der Zeit geringer werdenden Patientenzahl beruht, sondern auch unter Bezug auf die jeweils nachbeobachteten Fälle ein mit den Jahren deutlich sich verringerndes Risiko besteht und ab dem fünften Jahr nur noch minimal ist.

Tab. 4.6.4 (s. S. 58)

Eine Übertragung dieser, aufgrund noch zusätzlicher Angaben bei Abgesetzten genauer geschätzten, langfristigen Rückfallquote von 45 % nach Absetzen auf Tabelle 4.6.2 ergibt für den Gesamtprozeß der Reduktion plus Absetzen eine Erfolgswahrscheinlichkeit von 28 %, sehr gut in Übereinstimmung mit dem in Tabelle 4.6.3 dargestellten Resultat, nach dem nach Reduktion und unter Anstreben bzw. Erreichen von Medikationsfreiheit 29 % der Fälle 10 Jahre anfallsfrei bleiben.

Tab. 4.6.5 (s. S. 58)

Tab. 4.6.4

Nach Absetzen: relatives Rückfallrisiko pro Jahr / Gesamtrückfallrisiko pro Zeitraum
(p (AF) = Wahrscheinlichkeit, anfallsfrei zu bleiben)

	N beobachtet	RF	%	p (AF)	p.p	RF gesamt (%)
1. Jahr	74	20	27	0.73		27 %
2. Jahr	50	6	12	0.88	0.64	36 %
5. Jahr	30	1.3 *	4	0.96 ⁽³⁾	0.55	45 %
10. Jahr	21	0	0	1.0 ⁽⁵⁾		45 %
nach 10. Jahr	2					
* Mittel pro Jahr						

Tab. 4.6.5

Abschätzung des globalen Rückfallrisikos aufgrund der Teilrisiken unter Reduktion und nach Absetzen

	p	% RF
Rückfallrisiko unter Reduktion nach Tabelle 4.6.2	0.51	49 %
langfristiges Rückfallrisiko nach Absetzen nach Tabelle 4.6.4	0.55	45 %
langfristiges Gesamtrisiko nach Reduktion und Absetzen	0.28	72 %

Exkurs I:

Rückfallrisiko und Reduktionsstadium für verschiedene Medikamente

Wegen der nicht-linearen Sättigungskinetik des Phenytoin ist es von Interesse, mit diesem Präparat behandelte Patienten zu vergleichen mit Patienten unter anderweitiger Medikation in Bezug auf das zeit- bzw. stadiengebundene Rückfallrisiko.

SCHMIDT (1977) wies für dieses Antiepileptikum einen exponentiellen Anstieg der Serumkonzentration nach bei weiterer Dosiserhöhung nach Überschreiten eines bestimmten, individuell verschiedenen Ausgangsspiegels. Die Ursache für diese Auffälligkeit sei in der Sättigung des für den Abbau zuständigen Enzymsystems zu suchen. Der Vergleich der stadiumabhängigen Rückfallquoten DPH - behandelter Patienten mit den Quoten bei Monotherapie mit anderen Antiepileptika spiegelt diese Besonderheit der Pharmakokinetik wider:

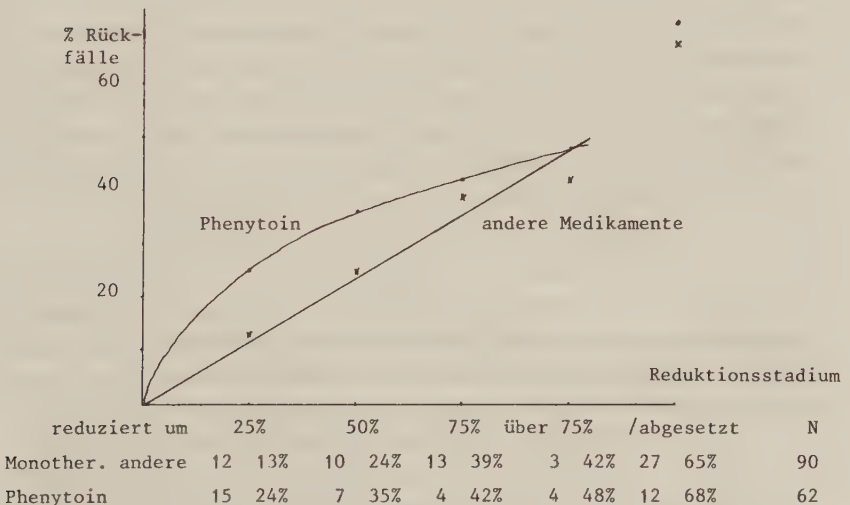


Abb. 4.6.1 Anzahl der im jeweiligen Reduktionsstadium Rückfälligen und Anteil der bis zum jeweiligen Stadium insgesamt Rückfälligen getrennt für Monotherapie mit und ohne Phenytoin

Mit Phenytoin behandelte Patienten rezidivieren häufiger in einem frühen Stadium, entsprechend einem mutmaßlich größeren Sprung bezogen auf die Serumkonzentration als bei anderweitig therapierten Patienten. In einem späteren Stadium treten dagegen seltener Rückfälle auf, so daß sich für die Gesamtrezidivquote kein wesentlicher Unterschied feststellen läßt. Im Gegensatz zu dem annähernd linearen Anstieg der Rückfallquote für die restlichen Medikamente finden wir also in Abb. 4.6.1 für Phenytoin - Monotherapie angedeutet den nach der Pharmakokinetik erwarteten logarithmischen Anstieg.

4.7 Erkrankungsalter

JUUL-JENSEN's Ergebnisse zu diesem Aspekt sind auf Seite 13 ausführlich dargestellt.

LOISEAU findet 31 % Rückfälle für Kinder bis zum 12. Lebensjahr und mit 75 % bzw. 69 % deutlich höhere Rückfallquoten für Jugendliche (12 - 20 Jahre) und Erwachsene.

HOLOWACH's Kinder werden zu einem höheren Prozentsatz bei späterem Erkrankungsalter rückfällig (12., 13. Lebensjahr), allerdings ohne geradlinige Tendenz zu diesem Ergebnis.

TUDOR gibt uns leider nur das Alter bei Erreichen der Anfallsfreiheit an. Unser Ergebnis ist in Tabelle 4.7.1 dargestellt.

Tab. 4.7.1 (s. S. 61)

Überraschenderweise müssen wir feststellen, daß die wegen identischer Kategorien am besten zum Vergleich geeigneten Ergebnisse von JUUL-JENSEN in allen Punkten den unseren widersprechen. Bei uns haben Epilepsien mit Beginn vor dem 10. Lebensjahr relativ gute Aussichten auf weitere Anfallsfreiheit, mit Beginn nach dem 30. oder gar 40. Lebensjahr sogar noch bessere. Ein zwischen dem 10. und 30. Lebensjahr liegender Krankheitsbeginn dagegen deutet auf ein hohes Rückfallrisiko. Bei JUUL-JENSEN ist dies die Gruppe mit der niedrigsten Rückfallquote, Spätepilepsien dagegen rezidivieren am ehesten. Eine bessere Prognose kindlicher Epilepsien im Vergleich zu im Jugendalter beginnenden finden auch LOISEAU

Tab. 4.7.1

Rückfallquote für Erkrankungsalter

	N	RF	%
0 - 4 Jahre	37	18	49 %
5 - 9 Jahre	40	19	48 %
10 - 19 Jahre	99	77	78 %
20 - 29 Jahre	28	22	79 %
30 - 39 Jahre	13	6	46 %
40 - 49 Jahre	12	4	33 %
50 und mehr Jahre	2	0	0 %
	231	146	63 %

$p \text{ (ch}^2) \leq 0.001$

$\tau \text{ (mit } p) = 0.09 \quad (0.09)$

fehlende Angaben: 3 Fälle

und HOLOWACH. Über die Rückfallprognose der spät sich manifestierenden Epilepsie läßt sich sonst nur bei LOISEAU etwas finden:

Die generalisierten Anfälle bei 18 Patienten begannen bei allen 5 nicht-rückfälligen Patienten zwischen dem 20. und 37. Lebensjahr, rückfällige Patienten erkrankten dagegen zu 77 % nach dem 38. Lebensjahr ($p \text{ (chi}^2) \leq 0.01$). Allerdings hatten 4 der 5 nicht - rückfälligen Patienten nur einen einzigen Anfall erlitten; des weiteren fehlen Angaben zum Erkrankungsalter für weitere 14 Patienten mit partiellen Anfällen.

Daß manche Epilepsie- und Anfallstypen bestimmte Manifestationsalter bevorzugen, macht es angesichts der, wie beschrieben, unterschiedlichen Rückfallquoten für die verschiedenen Formen doppelt notwendig, diese beiden Parameter in Beziehung zu setzen.

Tab. 4.7.2 (s. S. 62)

Es findet sich eine untypische Verteilung auf bevorzugt das mittlere Manifestationsalter für Epilepsien mit Impulsiv - Petit Mal, mit komplex - fokalen Anfällen und fokal eingeleitetem Grand Mal, das sind die

Tab. 4.7.2

Rückfallquote für Erkrankungsalter getrennt nach Anfallsformen

	1.-9. Lj.		10.-29. Lj.		ab 30. Lj.		p(chi ²)	tau (mit p)
	N	% RF	N	% RF	N	% RF		
reine Absencen	8	14 %	4	50 %	-	-	0.26	0.26 (0.22)
Absencen mit GM	25	64 %	13	77 %	4	50 %	0.61	0.03 (0.42)
Impulsiv - PM mit GM	1	0 %	23	96 %	-	-	-	0.01 (0.44)
primär generalisiertes GM	5	60 %	25	68 %	8	25 %	0.15	-0.21 (0.11)
elementar fokale Anfälle mit und ohne GM	3	0 %	3	66 %	2	0 %	0.35	0.13
komplex - fokale Anfälle ohne GM	3	66 %	9	89 %	2	100 %	0.58	0.08 (0.35)
komplex - fokale Anfälle mit GM	7	42 %	21	71 %	8	37 %	0.37	0.07 (0.36)
fokal eingeleitetes GM	2	100 %	21	67 %	3	33 %	0.39	-0.21 (0.12)
sekundär generalisierte Epilepsie	14	29 %	1	100 %	-	-	0.17	-0.04 (0.44)
generalisierte Epilepsie mit fokalen Elementen	8	63 %	7	86 %	-	-	0.33	0.39 (0.07)
	76	47 %	124	80 %	30	33 %		

p (chi²) nicht verwertbar wegen zu geringer Besetzung einiger Felder

fehlende Angaben: 3 Fälle

zero order gamma 0,22
partial gamma 0,02

neben Absencen mit Grand Mal prognostisch ungünstigsten Formen. Zusammen mit der von uns gefundenen guten Prognose der sekundär generalisierten Epilepsie, die sich erwartungsgemäß durch einen frühen Krankheitsbeginn auszeichnet, lassen sich so einige Hintergründe für die in Tabelle 4.7.1 dargestellten Ergebnisse ausmachen.

Absencen scheinen nach dieser Tabelle seltener zu rezidivieren, wenn sie vor dem 10. Lebensjahr aufgetreten sind, eine Beobachtung die, nebenbei bemerkt, auch LOISEAU mitteilt und als "klassisch" titulierte.

Für primär generalisierte und ähnlich (wenn auch wegen der kleinen Zahl nicht so aussagekräftig) für fokale eingeleitete Grand Mal wird ein Sprung in der Rückfallserwartung bei einem Manifestationsalter um die 30 deutlich, diesmal mit einer verbesserten Prognose bei späterer Erkrankung. Eine Bevorzugung bezüglich der Rückfallprognose sowohl für die frühen als auch die späten Manifestationsalter finden wir, analog zu der Rückfallverteilung für das Gesamtkollektiv, deutlich ausgeprägt bei den komplex fokalen Anfällen mit Grand Mal und bei den elementar fokalen Anfällen. Letzterer Befund steht allerdings in Widerspruch zu der Beobachtung bei LOISEAU, daß früh aufgetretene, motorisch partielle Anfälle leichter rezidivieren als spät sich manifestierende.

Die Aufschlüsselung nach der tageszeitlichen Bindung (dargestellt im Anhang in Tabelle A 4.7.1) bringt zusätzlich die Erkenntnis, daß bei allen Epilepsien mit großen Anfällen obengenannte Risikoverteilung auf die einzelnen Altersstufen eigentlich nur für die Schlafepilepsien zutrifft, für Epilepsien ohne tageszeitliche Bindung immerhin noch in der Tendenz. Für Schlafepileptiker scheint das Erkrankungsalter dafür in besonders ausgeprägter Form eine Rolle zu spielen.

4.8 Familiäre Belastung

ZENKER findet in diesem Punkt eine, zwar vorsichtig als wenig gravierend bezeichnete, prognostische Bedeutung. Im Grunde hält allerdings diese Aussage einer statistischen Prüfung auch in dieser abgeschwächten Form nicht stand. HOLOWACH's Untersuchung bringt ebenfalls keine signifikanten Ergebnisse, aber auch hier sind familiär Belastete im Vorteil.

Tab. 4.8.1

Rückfallquote für familiäre Belastung

	N	RF	%
erbliche Belastung	46	27	59 %
fraglich erbliche Belastung	9	7	78 %
keine erbliche Belastung	167	108	65 %
	222	142	64 %

$p \text{ (chi}^2\text{)} = 0.5$

$\tau = 0.027 \quad p = 0.31$

fehlende Angaben: 12 Fälle

Unsere Ergebnisse berechtigen ebensowenig zu prognostischen Aussagen, auch nicht bezogen auf einzelne Untergruppen, mit Ausnahme vielleicht für die Oligoepilepsie, wo Patienten mit erblicher Belastung erheblich häufiger Rückfälle zeigten als Nicht - Belastete (s. Tab. A 4.8.1 bis Tab. A 4.8.3).

4.9 Schwere der Epilepsie

Als meßbarer Parameter für diese abstrakte Größe wird am häufigsten die Anfallsfrequenz benutzt. Daneben leitet man sich weitere Indices ab aus Faktoren wie Krankheitsdauer bis zum Erreichen der Anfallsfreiheit, Behandlungsdauer bis zu diesem ersten therapeutischen Erfolg, Auftreten bzw. Frequenz eines oder mehrerer Status epileptici, Höhe der notwendigen Medikamentendosierung, Zahl der notwendigen Medikamente etc..

Leider ergaben sich zwischen diesen Parametern für unser Patientenkollektiv keine tragfähigen Korrelationen, was erlauben würde, daß man den Gesamteinfluß dieser Größen mittels eines Faktors "Schwere" untersuchen könnte. So bietet sich zunächst einmal an, die einzelnen Parameter getrennt auf ihren Beitrag zur Prognosebestimmung zu prüfen, zumal dies in der Literatur bisher so gehandhabt wurde.

4.9.1 Anfallsfrequenz

Für JUUL-JENSEN ist die Anfallsfrequenz vor Therapiebeginn sogar identisch mit "Schwere". Außer ihm haben allerdings nur noch ZENKER und LOISEAU diese unter dem Gesichtspunkt der Rückfall - Anfälligkeit untersucht, wobei bei JUUL-JENSEN und ZENKER zugleich große und kleine Anfälle eingehen.

JUUL-JENSEN stellt einen leichten Anstieg der Rückfallquoten fest mit der Zunahme der Anfallsfrequenz, allerdings ergibt sich weder ein signifikanter Unterschied (p (χ^2) < 0.34) noch eine signifikante Rangkorrelation nach tau (0.082 , $p < 0.12$), so daß dieses Ergebnis praktisch keine einigermaßen gesicherte Aussage zuläßt.

ZENKER fand für die Kinder seines Kollektivs den umgekehrten Zusammenhang: Patienten mit seltenen (Definition leider nicht angegeben) Anfällen hatten in 31 % der Fälle einen Rückfall, mit häufigen nur in 18 %, aber hier bleibt die Signifikanz sogar noch über der 20 % - Marke.

LOISEAU registriert für generalisierte und partiell - motorische Anfälle bei Jugendlichen und für generalisierte Anfälle bei Erwachsenen hochsignifikante Unterschiede. Allerdings kommt dies durch die Miteinbeziehung von Formen mit nur einmal aufgetretenen Anfällen zustande, die in der Gruppe der Nicht - Rückfälligen bedeutend häufiger vertreten waren.

In unserer Untersuchung wurde die Frequenz für große und für kleine Anfälle getrennt korreliert mit dem Rückfallrisiko. Es fand sich für große Anfälle auf der allgemeinen Ebene ein positiver Zusammenhang nur auf dem 10 % - Niveau.

Tab. 4.9.1.1 (s. S. 66)

Was kleine Anfälle angeht, sind hier so verschiedene Anfallsformen subsumiert, daß es von vornherein nur sinnvoll erscheint, getrennt nach den Anfallsformen zu untersuchen (s. Tab. A 4.9.1.1 im Anhang). Es fanden sich keine verwertbaren Ergebnisse.

Tab. 4.9.1.1

Rückfallquote für Frequenz der großen Anfälle

	N	RF	%
bis 3 / Jahr	77	46	60 %
bis 1 / Monat	70	44	63 %
mehr als 1 / Monat	37	28	76 %
	184	118	64 %

$p(\chi^2) = 0.21$

τ (mit p) = 0.11 (0.07)

fehlende Angaben: 12 Fälle

Untergruppen

Die entsprechenden Tabellen für die einzelnen Anfallstypen sowie die Formen tageszeitlicher Bindung finden sich mit der zugehörigen statistischen Beschreibung im Anhang (Tab. A 4.9.1.2/3). Für die Kombination "Grand Mal plus Absencen" fanden wir eine positive Korrelation auf dem 1%- Niveau signifikant zwischen Anfallsfrequenz der großen Anfälle und Rückfallneigung. Die beiden einzigen Nicht - Rückfälligen aus der Gruppe "Impulsiv - Petit Mal plus Grand Mal" finden sich in der Kategorie mit der niedrigsten Frequenz; bei der in diesem Fall wegen der hohen Rückfallquote besonders angezeigten Aufschlüsselung der Nicht - Rückfälligen bezüglich erneuten Erreichens eines anfallsfreien Intervalls läßt sich ein Zusammenhang auf dem 5 % - Niveau dann ebenfalls nachweisen. Grand Mal in Verbindung mit einer Aura (fokales GM) und in Verbindung mit komplex - fokalen Anfällen zeigen dagegen überhaupt keine, bzw. gar eine negative Verknüpfung zwischen Frequenz und Rückfallquote. Diese Beobachtungen spiegeln sich auch in den Koeffizienten für primär generalisierte Epilepsie wider, mit deutlich schlechterer Prognose bei häufigen großen Anfällen, und für fokale Epilepsien, mit annähernd gleichen Rückfallquoten für alle Häufigkeitsbereiche.

Tab. 4.9.1.2 (s. S. 67)

Tab. 4.9.1.2

Rückfallquote für Frequenz der großen Anfälle getrennt nach Epilepsietypen

Frequenz	primär generalisiert			fokal		
	N	RF	% RF	N	RF	% RF
bis 3 / Jahr	39	22	56 %	26	16	62 %
bis 1 / Monat	45	30	67 %	23	14	61 %
über 1 / Monat	15	14	93 %	14	9	64 %
	99	66	67 %	63	39	62 %
p (chi ²)		0.036			0.98	
tau (mit p)		0.24 (0.01)			0.017 (0.45)	
zero order gamma			0.25			
partial gamma			0.30			

Unter Aufteilung entsprechend der tageszeitlichen Bindung (Tab. A 4.9.1.3) zeigt keine der Gruppen einen Zusammenhang auf signifikantem Niveau an. Die Überlagerung der Korrelation Anfallsfrequenz und Rückfallhäufigkeit durch diese Klassifizierung drückt sich aus im Rückgang des Koeffizienten gamma von 0.19 auf 0.08 unter Kontrolle.

Aufwachepileptiker bieten am ehesten ein Bild entsprechend unseren Erwartungen, mit allerdings so gut wie keinem Unterschied zwischen niedriger und mittlerer Frequenz. Schlafepileptiker dagegen zeigen einen auffälligen, schwer interpretierbaren Unterschied ($p \chi^2 = 0.03$) zwischen der Rückfallquote bei mittlerer Frequenz mit 36 % und den Werten bei niedriger bzw. höherer Frequenz (73 % bzw. 71 %).

4.9.2 Status epilepticus

Das Auftreten eines Status epilepticus würde man primär eher einer schlechteren Prognose zuordnen und mehr Rückfälle nach Reduktion erwarten. Insgesamt sind von 196 Patienten mit großen Anfällen bei 7 (3,5 %) sicher ein oder mehrere Status epileptici registriert worden.

Tab. 4.9.2.1

Rückfallquote für Häufigkeit eines Status epilepticus

	N	RF	%
kein Status	189	123	65 %
ein- bis dreimal	5	1	20 %
über zehnmal	2	2	100 %
	196	126	64 %

$p \chi^2 = 0.07$

tau (mit p) = 0.02 (0.12)

Es wird deutlich, daß zumindest Patienten mit ein bis dreimaligem Status eher seltener Rückfälle erleiden und unsere Hypothese somit auf den Kopf gestellt wird. Daran ändert auch nichts die Tatsache, daß die beiden Patienten mit über 10 - maligem Status rückfällig wurden. 3 der 7 beobachteten Status traten bei fokal eingeleitetem Grand Mal auf. Eine weitergehende Interpretation läßt sich wegen der geringen Zahlen statistisch nicht absichern.

4.9.3 Behandlungsdauer bis Beginn der Anfallsfreiheit

In der Studie von LOISEAU waren Kinder mit komplex - fokalen Anfällen nach höchstens 3 Jahren anfallsfrei geworden, wenn sich später kein Rückfall einstellte, bei Rückfälligen dagegen ging eine im Durchschnitt 7 1/2 - jährige Behandlung voraus.

Was unsere Untersuchung angeht, ist zuerst festzuhalten, daß 72 % der Fälle Anfallsfreiheit innerhalb des 1. Jahres erreicht hatten. Wir gingen von der Hypothese aus, daß spätes Erreichen der Anfallsfreiheit als Ausdruck der Schwere der Epilepsie mit einem höheren Rückfallrisiko verbunden ist.

Tab. 4.9.3.1

Rückfallquote für Behandlungsdauer bis Beginn der Anfallsfreiheit

	N	RF	%
bis 1 Jahr	166	100	60 %
1 bis 2 Jahre	27	17	63 %
2 bis 3 Jahre	23	15	65 %
3 bis 5 Jahre	6	5	83 %
5 bis 10 Jahre	6	5	83 %
über 10 Jahre	3	2	67 %
	231	144	62 %

$$p(\chi^2) = 0.75$$

$$\tau = 0.069 \quad (p = 0.12)$$

fehlende Angaben: 3 Fälle

Diese Tabelle zeigt ein zwar mäßiges, aber kontinuierliches Ansteigen der Rückfallquote (die niedrige Rate ganz am Ende der Tabelle darf uns bei den kleinen Fallzahlen in diesem Bereich nicht irritieren). Eine statistische Signifikanz läßt sich allerdings nicht belegen, es ist dies durch die ungleichmäßige Verteilung auf die einzelnen Kategorien zusätzlich erschwert.

Untergliederung

Eine nach Epilepsieform getrennte Aufstellung weist uns auf einen deutlich unterschiedlichen Stellenwert auch dieses Parameters für die Prognose hin.

Tab. 4.9.3.2 (s. S. 71)

Wiederum erweist sich allein die primär generalisierte Epilepsie bezüglich der Rückfallhäufigkeit als empfindlich für die untersuchten Prognosekriterien und reagiert entsprechend unserer Ausgangshypothese. Bei der weiteren Aufteilung nach Anfallstypen bleibt die gefundene positive Korrelation nur für primär generalisierte große Anfälle auf signifikantem Niveau erhalten, die anderen Untergruppen zeigen positive, aber nicht mehr signifikante Korrelationen mit Ausnahme von Epilepsien mit komplex - fokalen Anfällen. Für diese Form fanden wir eine gegenseitige Verknüpfung, d.h. daß ein schnelles Erreichen von Anfallsfreiheit immerhin als Tendenz (10 % - Niveau) mit einer ungünstigeren Prognose korreliert. Entsprechende Tabellen siehe Anhang (A 4.9.3.1). Für keine der einzelnen Formen tageszeitlicher Bindung ergab sich in irgendeiner Form eine Besonderheit (Tab. A 4.9.3.2).

4.9.4 Krankheitsdauer bis Behandlungsbeginn

Die Dauer vom ersten Anfall bis zum Eintritt in die Behandlung durch die Poliklinik bzw. D. JANZ bedeutet für diese Studie zum großen Teil auch Vorbehandlungsdauer. Für Poliklinik - Patienten wird diesem Zeitraum

Tab. 4.9.3.2

Rückfallquote für Behandlungsdauer bis Erreichen von Anfallsfreiheit getrennt für Epilepsietypen

	primär generalisiert			fokal			sekundär generalisiert		
	N	RF	%	N	RF	%	N	RF	%
bis 1 Jahr	91	53	58 %	58	38	66 %	8	3	38 %
bis 2 Jahre	11	8	73 %	11	6	55 %	3	1	33 %
bis 3 Jahre	8	7	86 %	9	5	56 %	3	1	33 %
bis 5 Jahre	3	3	100 %	1	1	100 %	1	0	0 %
bis 10 Jahre	2	2	100 %	4	3	75 %	-	-	-
über 10 Jahre	1	1	100 %	2	1	50 %	-	-	-
	116	74	64 %	85	54	64 %	15	5	33 %

p (chi²)

0.23

0.89

0.91

tau (mit p)

0.18 (0.006)

-0.04 (0.33)

-0.12 (0.32)

zero order gamma 0.23

partial gamma 0.28

außerdem die Behandlungsdauer vor dem 1. Juli 1973 zugeschlagen, aus den oben in Kapitel "allgemeine Eingangsbedingungen" (Seite 23) genannten Gründen. Im Sinne der Aggravierung der Epilepsie im Verlauf von Jahren mangelnder Anfallskontrolle, sei es nun ohne oder mit Therapie, mag dieser Zeitraum ebenfalls ein Indiz für die vorgefundene "Schwere" darstellen und eine erhöhte Rückfallhäufigkeit erwarten lassen. HOLOWACH benutzt eine übergreifende Zeitspanne vom Beginn der Krankheit bis zum Erreichen von Anfallsfreiheit. Zieht man den in unserem Krankengut gefundenen hohen Prozentsatz der im 1. Jahr gleich anfallsfrei gewordenen (72 %, siehe vorheriges Kapitel) in Betracht, so lassen sich HOLOWACH's Ergebnisse ohne allzu großen Fehler vergleichen mit den in Tabelle 4.9.4.1 dargestellten Rückfallquoten. HOLOWACH fand bei den untersuchten Kindern ab dem 7. Krankheitsjahr ein abruptes Ansteigen der Rückfallquote von sonst immer unter 28 % auf fast 100 %.(Siehe auch Kapitel "Schwere" Seite 79).

Tab. 4.9.4.1

Rückfallquote für Krankheitsdauer bis Behandlungsbeginn

	N	RF	%
bis 6 Monate	5	3	60 %
bis 12 Monate	13	7	54 %
bis 3 Jahre	38	16	42 %
bis 5 Jahre	43	27	63 %
bis 10 Jahre	56	41	73 %
über 10 Jahre	77	52	68 %
	232	146	63 %

$$p(\chi^2) = 0.06$$

$$\text{tau} = 0.16 \quad (p = 0.01)$$

fehlende Angaben: 2 Fälle

Wir beobachteten insgesamt einen Zusammenhang auf dem 1 % - Niveau für die Dauer bis Behandlungsbeginn und Rückfallquote. Von allen "Schwere"-maßen erweist sich dieser Parameter als der am stärksten zum Rückfallrisiko in Beziehung stehende.

Exkurs II:

Diese Beobachtung, setzt man ihre Allgemeingültigkeit voraus, legt nahe, diesen Parameter auch zu benutzen zur Beantwortung der in Kapitel "Gesamtrezidivquote" gestellten Frage, ob sich die differierenden Rückfallquoten bei den einzelnen Autoren durch unterschiedlich "schwere" Krankheitsbilder erklären lassen. Leider lassen uns die maßgeblichen Autoren in dieser Beziehung im Stich, als die entsprechenden Angaben fehlen, genauso wie die anderen Parameter mit Ausnahme der Anfallsfrequenz meist nicht berücksichtigt werden.

Untergliederung

Von den Epilepsieformen ist wieder die primär generalisierte Epilepsie die einzige Form, die eine positive Korrelation auf signifikantem Niveau aufweist. Immerhin ist aber auch für die anderen Formen ein Zusammenhang im Sinne unserer Erwartungen gegeben, wenn auch in abgeschwächter Form bzw. über dem geforderten Niveau.

Tab. 4.9.4.2 (s. S. 74)

Die Zugehörigkeit zu einer dieser Formen wirkt sich also nicht so deutlich wie bei den anderen "Schwere" - Parametern auf die Verwertbarkeit als Prognoseindikator aus.

Für die einzelnen Anfallsformen finden wir Verhältnisse im Sinne unserer Erwartungen ausgeprägt bei Absencen mit Grand Mal, Impulsiv - Petit Mal und komplex - fokalen Anfällen. Reine Absencen zeigen dagegen erstaunlicherweise eine Tendenz zur gegensinnigen Verknüpfung. Die entsprechenden Tabellen finden sich im Anhang (Tab. A 4.9.4.1).

Auf die unterschiedliche Verteilung der verschiedenen Typen von tageszeitlicher Bindung auf die Kategorien dieses Parameters wurde schon im Kapitel "tageszeitliche Bindung" hingewiesen.

Tab. 4.9.4.3 (s. S. 75)

Von den einzelnen Untergruppen bleibt einzig für die Aufwachepileptiker überhaupt eine Korrelation nachweisbar, aber über dem geforderten Signifikanzniveau liegend. Dem deutlichen Abfallen des Koeffizienten gamma

Tab. 4.9.4.2

Rückfallquote für Krankheitsdauer bei Behandlungsbeginn getrennt für Epilepsietypen

	primär generalisiert			fokal			sekundär generalisiert		
	N	RF	%	N	RF	%	N	RF	%
bis 1/2 Jahr	3	2	67 %	1	0	0 %	-	-	-
bis 1 Jahr	9	5	56 %	3	2	67 %	1	0	0 %
bis 3 Jahre	15	6	40 %	17	7	41 %	5	2	40 %
bis 5 Jahre	22	14	64 %	15	11	73 %	4	0	0 %
bis 10 Jahre	29	20	69 %	21	17	81 %	3	2	67 %
über 10 Jahre	39	28	72 %	29	18	62 %	2	1	50 %
	117	75	64 %	86	55	64 %	15	5	33 %

p (chi²) 0.37
 tau (mit p) 0.17 (0.04)
 zero order gamma 0.22
 partial gamma 0.22
 0.11
 0.13 (0.14)
 0.36
 0.23 (0.21)

Tab. 4.9.4.3

Rückfallquote für Krankheitsdauer bis Behandlungsbeginn getrennt für Formen tageszeitlicher Bindung

	Aufwachepilepsie		Schlafepilepsie		diffuse Epilepsie		Oligoepilepsie	
	N	RF %	N	RF %	N	RF %	N	RF %
bis 1/2 Jahr	-	-	1	0	-	-	3	2
bis 1 Jahr	2	1	3	1	-	-	4	3
bis 3 Jahre	1	100 %	8	3	5	3	9	3
bis 5 Jahre	9	6	13	9	7	6	9	3
bis 10 Jahre	14	12	19	13	9	7	6	5
über 10 Jahre	37	32	14	6	11	7	8	3
	63	52	58	32	32	23	39	19
		83 %		55 %		72 %		49 %

p (chi ²)	0.44	0.30	0.67	0.26
tau (mit p)	0.12 (0.10)	0.046 (0.38)	-0.06 (0.36)	-0.06 (0.37)
zero order gamma	0.213			
partial gamma	0.083			

bei Kontrolle der einzelnen Formen ist insofern Beachtung zu schenken, als dies ein Hinweis dafür ist, daß der für den Parameter "Krankheitsdauer bis Behandlungsbeginn" gefundenen Korrelation im Grunde die unterschiedliche Prognose der verschiedenen Formen tageszeitlicher Bindung zugrunde liegt.

Die umgekehrte Kausalverknüpfung, nämlich den späteren Behandlungsbeginn für die schlechte Prognose der Aufwachepileptiker verantwortlich zu machen, kommt uns allerdings bedeutend plausibler vor. Folgende Auffälligkeit muß aber die Gültigkeit dieser Vermutung erheblich einschränken: Ordnet man die Formen tageszeitlicher Bindung entsprechend ihrer Prognose in der Reihenfolge Oligo - Schlaf - diffuse - Aufwach - epilepsie, so kann man anhand der Veränderungen der (natürlich jetzt hochpositiven) Korrelationskoeffizienten unter Kontrolle der Krankheitsdauer bis zum Behandlungsbeginn den statistischen Einfluß dieses Parameters abschätzen.

Tab. 4.9.4.4 (s. S. 77)

Ein Blick besonders auf die letzte Spalte der Schautafel macht deutlich, was der wenn auch geringe Anstieg des dreidimensionalen gamma anzeigt: auch unter weitgehender Konstanzhaltung der Krankheitsdauer vor Behandlungsbeginn bleibt unter Umständen ein gravierender Anstieg der Rückfallhäufigkeit entlang der oben festgelegten Rangordnung für die einzelnen Formen tageszeitlicher Bindung bestehen. Die mathematisch nicht ganz korrekte Verwendung der Differenzierung nach der Form der tageszeitlichen Bindung als Ordinalparameter verbietet es aber, hieraus unserem so plausibel scheinenden Erklärungsversuch für die schlechte Prognose der Aufwachepilepsie ganz die Berechtigung entziehen zu wollen.

4.9.5 Kombinationsparameter "Schwere"

Die fehlende Korrelation zwischen diesen einzelnen Größen untereinander, und die außer für den Parameter "Krankheitsdauer bis Behandlungsbeginn" zwar tendenziell vorhandene, aber nicht signifikant ausgeprägte Korrelation dieser Größen zum Rückfallrisiko haben uns veranlaßt, Kombi-

Tab. 4.9.4.4

Rückfallquote für Typen tageszeitlicher Bindung getrennt für verschiedene Krankheitsdauer bis
Behandlungsbeginn (Typen geordnet entsprechend Gesamtrückfallquote)

	bis 6 Mo.		bis 1 J.		bis 3 J.		bis 5 J.		bis 10 J.		über 10 J.	
	N	% RF	N	% RF	N	% RF	N	% RF	N	% RF	N	% RF
Oligoepilepsie	3	67 %	4	75 %	9	33 %	9	33 %	6	83 %	8	38 %
Schlafepilepsie	1	0 %	3	33 %	8	37 %	13	69 %	19	68 %	14	43 %
diffuse Epilepsie	-	-	-	-	5	60 %	7	86 %	9	78 %	11	64 %
Aufwachepilepsie	-	-	2	50 %	1	100 %	9	67 %	14	86 %	37	87 %
	4	50 %	9	56 %	23	44 %	38	63 %	48	77 %	70	69 %
p (χ^2)	0.5		0.5		0.5		0.16		0.67		0.004	
tau	0.5		-0.29		0.28		0.28		0.09		0.43	
(mit p)					(0.11)		(0.05)		(0.24)		(0.0001)	
zero order gamma												
partial gamma												

nationen dieser Parameter zu untersuchen in der Hoffnung, unter gleichzeitiger Berücksichtigung mehrerer Größen eher eine Aussage über das Rückfallrisiko machen zu können.

In Frage kommen in diesem Zusammenhang die Parameter Anfallsfrequenz, Dauer bis Behandlungsbeginn, Dauer bis Erreichen der Anfallsfreiheit. Die Status - epilepticus - Anamnese wurde zu Beginn mitberücksichtigt, erwies sich aber, nach den Vorergebnissen nicht unerwartet, als unbrauchbar und verminderte die Aussagefähigkeit sogar. Die "Höhe der Dosierung" blieb ebenfalls unberücksichtigt, aus Gründen die später erläutert werden (s. S. 81).

Die Bildung des Kombinationsparameters erfolgte durch einfache Addition der jeweiligen Werte der Ausgangsparameter. Die Skala reicht für die Größen "Dauer bis Behandlungsbeginn" und "Dauer bis Erreichen von Anfallsfreiheit" von 3 bis 8, für die drei Kategorien der Frequenz wurden zwecks einer ungefähr gleichen Gewichtung die Werte 3, 6 und 9 benutzt. Dadurch ergab sich ein "Schwere" - Score von theoretisch 6 bis 17 für zwei bzw. von 9 bis 25 für drei Variable, und neu skaliert von 1 bis 12 bzw. von 1 bis 17.

Allgemein wurden diese Kombinationsparameter nur berechnet für Anfallsarten mit Grand Mal, ausschließlich oder in Kombination, da die Anfallsfrequenz gruppenübergreifend (bezüglich der Anfallsarten) nur für große Anfälle eine sinnvolle Aussage erlaubt. In Tabelle A 4.9.5.1 im Anhang sind Maß und Signifikanz für die jeweilige Korrelation der Rückfallhäufigkeit mit den verschiedenen Kombinationsmöglichkeiten dargestellt. Nicht unerwartet zeigt sich der stärkste Zusammenhang bei Berücksichtigung aller drei Parameter. Die Häufigkeiten für die einzelnen Werte dieser Skala finden sich ebenfalls im Anhang (Tab. A 4.9.5.2).

Zwecks einer übersichtlicheren Darstellung, besonders auch später für die diversen Untergruppen, wurden in Tabelle 4.9.5.1 mehrere Stufen zusammengefaßt und die Rückfallquote zugeordnet. Auf die Stärke der Korrelation hatte dies so gut wie keinen Einfluß.

Tab. 4.9.5.1

Rückfallquote für "Schwere" (zusammengefaßt)

Score	N	RF	%
- 4	30	15	50 %
- 8	80	47	59 %
- 10	37	25	68 %
- 14	37	30	81 %
	184	117	64 %

$$p(\chi^2) = 0.039$$

$$\text{tau (mit } p) = 0.22 \quad (0.002)$$

fehlende Angaben: 12 Fälle

Ein weiterer aus der Reihe der oben untersuchten Kombinationsparameter, nämlich der aus "Krankheitsdauer bis Behandlungsbeginn" und "Dauer von Behandlungsbeginn bis Erreichen von Anfallsfreiheit", zeigt sich ebenfalls stark korreliert mit der Rückfallhäufigkeit und erlaubt überdies auch die Miteinbeziehung der Patienten mit ausschließlich kleinen Anfällen (siehe Tab. A 4.9.5.3 im Anhang).

Untergliederung

Tab. 4.9.5.2 (s. S. 80)

Die entsprechenden Tabellen für die Anfallstypen befinden sich im Anhang (Tab. A 4.9.5.4).

Primär generalisierte Epilepsien weisen eine auf dem 1%- Niveau signifikante Koppelung von "Schwere" und Rückfallquote auf, darunter besonders ausgeprägt Absencen mit Grand Mal, aber auch für die übrigen Anfallsformen sehr deutlich.

Fokale Epilepsien rezidivieren dagegen offensichtlich fast ohne Ausnahme unabhängig von ihrem "Schweregrad".

Sekundär generalisierte Epilepsien zeigen sogar eher seltener Rückfälle mit Ansteigen des Schwere - Scores.

Tab. 4.9.5.2

Rückfallquote für "Schwere" getrennt für Epilepsieformen

Score	primär generalisiert		fokal		sekundär generalisiert	
	N	RF %	N	RF %	N	RF %
- 4	19	8	9	6	1	0
- 8	45	27	24	13	6	3
- 10	17	14	15	9	2	1
- 14	18	17	14	10	2	0
	99	64	62	38	11	4
						36 %

p (chi²)

tau (mit p)

zero order gamma 0.39

partial gamma 0.46

0.003

0.39 (0.0001)

0.74

0.076 (0.29)

0.50

-0.13 (0.33)

Wir sehen hier also eine Summierung der in den vorausgehenden Kapiteln beobachteten Tendenzen, daß eigentlich nur primär generalisierte Epilepsien in ihrer Rückfallprognose abhängig sind von den Faktoren, von denen wir uns das konkrete Erfassen einer mehr oder minder starken Ausprägung der Krankheit erwarten.

Tab. 4.9.5.3 (s. S. 82)

Unter den Formen tageszeitlicher Bindung zeigen Aufwachepilepsien als einzige eine positive, signifikante Korrelation, was nicht unbedingt verwundert, da 80 % dieser Fälle primär generalisierte Anfälle aufweisen. Diffuse Epilepsien und Oligoepilepsien erweisen sich als völlig unbeeinflusst vom Schweregrad. Anders als bei der Kontrolle der einzelnen Epilepsie- bzw. Anfallsformen kommt es aber hier nicht zu einem Anstieg, sondern zu einem Abfall des partial gamma. Wir finden also eine Konstellation ähnlich der im vorigen Kapitel (Seite 73) beschrieben. Da die "Krankheitsdauer bis Behandlungsbeginn" zu einem Drittel in unseren Kombinationsparameter eingeht, andererseits der Abfall auch weniger deutlich ausgeprägt ist, ist es wahrscheinlich, daß es sich hierbei hauptsächlich um die Auswirkung der dort besprochenen Besonderheiten handelt.

4.10 Höhe der Medikamenten - Dosierung

Aus der im Verlauf der Behandlung notwendig gewordenen Höhe der Medikation läßt sich ebenfalls auf die Schwere der zugrunde liegenden Krankheit schließen (LUND 1974). Allerdings muß man damit rechnen, daß hier der therapeutische Effekt interferiert, dem man entsprechend der Dosierungshöhe eine Abnahme der Rückfallneigung zuzuschreiben geneigt ist, daß also der Wert der Dosierungshöhe als Ausdruck der "Schwere" durch ihren Wert als therapeutischer Effektor im Hinblick auf die Rückfallneigung möglicherweise neutralisiert wird. Deshalb wurde auf die Einbeziehung dieser Größe in den Kombinationsparameter verzichtet; außerdem erhält man so auch die Möglichkeit, die "Schwere" zu kontrollieren für die Untersuchung des Rückfallrisikos in Abhängigkeit von der Dosierung, und so Aufschluß über die Stärke des therapeutischen Effekts zu finden.

Tab. 4.9.5.3

Rückfallquote für "Schwere" getrennt für Formen tageszeitlicher Bindung

Schwere Score	Aufwachepilepsie		diffuse Epilepsie		Schlafepilepsie		Oligoepilepsie	
	N	RF %	N	RF %	N	RF %	N	RF %
- 4	2	1	2	2	6	3	19	9
- 8	29	21	13	9	22	11	14	5
- 10	14	12	5	4	16	8	2	1
- 14	15	15	12	8	9	7	-	-
	60	49	32	23	53	29	35	15
		82 %		72 %		55 %		43 %

p (chi ²)	0.09	0.76	0.51	0.76
tau (mit p)	0.27 (0.006)	-0.8 (0.30)	-0.16 (0.15)	-0.07 (0.30)
zero order gamma	0.34			
partial gamma	0.26			

Bei der Vielzahl der zur Anwendung kommenden Medikamente mit unterschiedlicher Wirkdosis und Pharmakokinetik ist es nicht verwunderlich, daß es noch nie unternommen wurde, die Beziehung zwischen Medikamentendosis und Rückfallrisiko auszuloten. Untersuchungen auf der Basis eines einzelnen Medikaments ergeben sehr geringe Fallzahlen und machen damit eine statistische Auswertung weiterer Untergruppen meist unmöglich. Da für jedes einzelne Medikament die Dosis pro Kilogramm Körpergewicht genau erhoben wurde und, wie geprüft, für die Werte jeweils von einer Normalverteilung ausgegangen werden kann, läßt sich mit Hilfe eines parametrischen Tests auf einen Unterschied zwischen den Rückfälligen und Nicht - Rückfälligen bezüglich der Dosierungshöhe prüfen. Der von uns angewandte T - Test brachte für keines der Medikamente einen Unterschied auf dem 5 % - Niveau, wie Tabelle A 4.10.1 im Anhang zeigt. Lediglich für Phenytoin unterscheiden sich die Rückfälligen mit einem Mittel von 5,23 mg/kg KG tendenziell von den Nicht - Rückfälligen mit 4.50 mg/kg KG.

Als einzigen Anhalt in der Literatur finden wir bei JUUL-JENSEN (64 u. 68), vermittelt über die dosisabhängige Reduktionsdauer, eine indirekte Untersuchung der Dosis - Rückfall - Beziehung, und zwar medikamentenunabhängig und, wie in der Literaturübersicht (Seite 12) beschrieben, ohne faßbare Abhängigkeit.

Als gemeinsamen Dosierungsmaßstab für alle Fälle definierten wir für jedes Medikament einen mittleren Dosisbereich, anhand der etwas erweiterten empfohlenen Dosierungsrichtlinien nach der Therapie - Wegweisung von D. JANZ (1978). Die entsprechenden Dosisbereiche sind in Tabelle A 4.10.2 im Anhang dargestellt. Die Auszählung bestätigt für unsere Daten die angestrebte, im Großen und Ganzen für alle Medikamente zutreffende Verteilung mit 50 % in diesem Bereich und je 25 % darunter und darüber. Da Monotherapie zwar die häufigste, nicht aber die vorherrschende Therapieform darstellt, wurde folgende Rangskala festgelegt:

Die Untergliederung nach Epilepsie- und Anfallsarten ergab nur für Absencen mit Grand Mal einen signifikanten Zusammenhang, und zwar hatten Patienten bei hoher Dosierung bessere Chancen, anfallsfrei zu bleiben (s. Tab. A 4.10.3 und A 4.10.4 im Anhang)

Für die einzelnen Formen tageszeitlicher Bindung großer Anfälle ergaben sich keine Auffälligkeiten (Tab. A 4.10.5).

Für Epilepsien mit großen Anfällen liegt, wie im vorigen Kapitel beschrieben, ein Schweremaß vor, unter dem die Rückfall - Dosis - Beziehung (sinnvollerweise nur für GM - Mittel) kontrolliert werden kann. Dabei ergaben sich für die einzelnen "Schwere"-grade teilweise starke Korrelationen mit einer Vorzeichenumkehr bei Grad 10 (s. Tab. A 4.10.6 im Anhang). Die Zusammenfassung der "leichten" Epilepsie bis zu diesem Grad (entspricht 71% der Fälle) zeigte eine Verknüpfung von hohem Rückfallrisiko und niedriger Dosis.

Tab. 4.10.3

Rückfallquote für Höhe der Dosierung der Antiepileptika (Grand Mal-Mittel) getrennt für "Schwere"-grade (zusammengefaßt)

	bis Grad 10			ab Grad 11		
	"leichte" Epilepsie			"schwere" Epilepsie		
	N	RF	%	N	RF	%
alle niedrig	15	12	80 %	1	0	0 %
ein Med. mittel	57	38	67 %	16	12	75 %
2 oder 3 Med. mittel	2	0	0 %	3	3	100 %
ein Med. hoch	30	15	50 %	10	10	100 %
	104	65	63 %	30	25	83 %
p (chi ²)	0,05			0,04		
tau (mit p)	-0,22 (0,01)			0,34 (0,001)		
zero order gamma	-0,15					
partial gamma	-0,32					

Für die nach unserer Klassifikation "schweren" Epilepsien ab Grad 11 weisen dagegen mit hoher Dosierung eingestellte Patienten mehr Rückfälle auf als solche, bei denen nur eine geringere Dosis nötig war.

Für die Interpretation dieses Sachverhaltes ist es wichtig zu betonen, daß diese Korrelationen nur zu einem geringen Teil durch unterschiedliche Besetzung der Skalenteile zustandekommen. Es besteht zwar ein leichter Zusammenhang zwischen "Schwere" und Höhe der Dosis, die mit 84 % der Werte besetzten beiden Kategorien "ein Medikament mittel" und "ein Medikament hoch" sind aber fast genau anteilsgleich besetzt. Lediglich die Stufe mit ausschließlich niedrig dosierten Medikamenten bzw. die insgesamt wenig ins Gewicht fallende Stufe mit zwei oder drei mittelhoch dosierten Medikamenten sind unterschiedlich besetzt bezüglich der beiden großen Schweregruppen: erwartungsgemäß im ersten Falle zugunsten "leichter" Epilepsie und im zweiten Falle zugunsten der "schweren" Epilepsien (s. Tab. A 4.10.7).

Für die "leichteren" Epilepsien, d.h. für über 70 % der Fälle, lassen sich diese Ergebnisse in Richtung unserer Alternativhypothese auswerten, daß nämlich eine initial höhere Dosierung einem Rückfall unter oder nach Reduktion vorgebeugt hat.

Die Gruppe mit "schweren" Epilepsien verhält sich dagegen formal im Sinne unserer Grundhypothese. Für eine Selektion der "schweren" Epilepsien würde man aber insgesamt eine höhere Dosierung und, bei einem wegen Nebenwirkungen nach oben geringeren Dosierungsspielraum, häufiger Rückfälle erwarten. Diese zweite Annahme findet sich in der hier gefundenen Rückfallquote von 83 % gegenüber 62 % bei den "leichteren" Epilepsien bestätigt. Die 5 Nicht - Rückfälligen mit "schwerer" Epilepsie weisen aber nicht nur eine relativ zu den Rückfälligen niedrigere, sondern auch eine absolut, auf den empfohlenen Dosisbereich bezogen, geringe Dosierung auf, so daß trotz formaler Bestätigung unserer Grundhypothese die dahinterstehenden Vorstellungen doch nicht ohne weiteres bekräftigt werden.

4.11 Compliance

4.11.1 Regelmäßigkeit der Medikamenteneinnahme

Leider hat sich keiner der mit Rückfallrisiko nach Reduktion befaßten Autoren mit dieser Fragestellung beschäftigt. Bei uns wurden die Werte

für diesen Parameter anhand entsprechender Bemerkungen in der Krankengeschichte bestimmt; z.B. wurde die Benutzung des vom Therapeuten empfohlenen Döschen mit einer Tagesdosis als "sehr regelmäßig" registriert, bei fehlenden Notizen über mangelnde Einnahmedisziplin wurde Regelmäßigkeit angenommen.

Unseren Erwartungen gemäß wurde eine Korrelation zwischen Rückfallrisiko und Unregelmäßigkeit der Medikamenteneinnahme auf dem Signifikanzniveau von unter 1%₀₀ ausgemacht für die Gesamtheit der Patienten.

Tab. 4.11.1.1

Rückfallquote für Regelmäßigkeit der Medikamenteneinnahme

	N	RF	%
sehr regelmäßig	23	14	61 %
regelmäßig	143	77	54 %
gelegentlich unregelmäßig	44	34	77 %
unregelmäßig	14	12	85 %
Auslaß, aber ohne prompten Rückfall	8	8	100 %
	232	145	63 %

$p \text{ (chi}^2\text{)} = 0.002$

$\text{tau (mit } p\text{)} = 0.21 \text{ (0.0004)}$

fehlende Angaben: 2 Fälle

Die Aussagekraft dieser Statistik kann nur durch den Einwand etwas abgeschwächt werden, daß die Suche nach Anzeichen von Unregelmäßigkeit vom Wissen um einen Rückfall beeinflußt gewesen sein könne.

Untergliederung

Tab. 4.11.1.2 (s. S. 88)

Es fällt auf, daß wiederum für die primär generalisierten Epilepsien unsere Erwartungen in besonderem Maße bestätigt werden, während für die

Tab. 4.11.1.2

Rückfallquote für Regelmäßigkeit der Medikamenteneinnahme getrennt für Epilepsieformen

	primär generalisiert			fokal			sekundär generalisiert		
	N	RF	%	N	RF	%	N	RF	%
sehr regelmäßig	12	6	50 %	9	7	78 %	-	-	-
regelmäßig	71	39	55 %	52	28	54 %	13	4	31 %
gelegentlich unregelmäßig	22	18	82 %	15	12	80 %	1	0	0 %
unregelmäßig	7	7	100 %	6	4	67 %	1	1	100 %
Auslaß, aber ohne prompten Rückfall	4	4	100 %	4	4	100 %	-	-	-
	116	74	64 %	86	55	64 %	15	5	33 %

p (chi²)

0.01

tau (mit p)

0.29 (0.0005)

0.14

0.13 (0.11)

0.28

0.11 (0.18)

zero order gamma 0.43

partial gamma 0.45

anderen Gruppen kein signifikantes Niveau erreicht wird. Bei der Gruppe der fokalen Epilepsien scheint dies auf die Null - Korrelation für die komplex - fokalen Anfälle mit und ohne sekundäre Generalisierung zurückzuführen zu sein, wie aus Tabelle A 4.11.1.1 hervorgeht.

Dieselbe Auffälligkeit bietet bei den verschiedenen Formen tageszeitlicher Bindung die Gruppe mit diffus verteilten Anfällen: auch hier schneiden Patienten mit regelmäßiger Tabletteneinnahme nicht besser ab als Patienten, die es hin und wieder vergessen (s. Tab. A 4.11.1.2 im Anhang), wobei natürlich interessiert, ob es sich hierbei vorwiegend um Patienten mit komplex - fokalen Anfällen handelt. Ein Blick auf Tabelle A 4.5.1 im Anhang zeigt jedoch, daß Grand Mal bei komplex - fokalen Anfällen nicht überdurchschnittlich häufig ohne tageszeitliche Bindung auftreten.

4.11.2 Zahl der Konsultationen

Die Zahl der Konsultationen pro Zeiteinheit hängt sicher davon ab, wie ernst der Patient seine Krankheit nimmt, andererseits ist sie sicher auch ein Ausdruck der Schwierigkeit, die Anfälle zu kontrollieren. Als Hypothese haben wir trotzdem angenommen, daß häufige Konsultationen (innerhalb der ersten 3 Jahre) sich günstig auf ein Weiterbestehen der Anfallsfreiheit nach Reduktion auswirken.

Tab. 4.11.2.1

Rückfallquote für Häufigkeit der Konsultationen

pro 3 Jahre	N	RF	%
1 - 3 mal	11	8	73 %
4 - 5 mal	37	25	68 %
6 - 10 mal	113	73	65 %
11 - 20 mal	62	37	60 %
21 - 30 mal	4	1	25 %
über 30 mal	1	0	0 %
	228	144	63 %

$$p(\chi^2) = 0.37$$

$$\text{tau (mit p)} = 0.10 \quad (0.06)$$

Unsere Hypothese bestätigt sich also zwar tendenziell, ohne allerdings ein eindeutig signifikantes Niveau zu erreichen.

Untergliederung

Tab. 4.11.2.2 (s. S. 91)

Dieses Mal erbringt die getrennte Betrachtung der primär generalisierten Epilepsien keine Akzentuierung des insgesamt beobachteten Zusammenhangs. Unter den verschiedenen Anfallsformen zeigen nur "Absenzen plus Grand Mal" und "komplex - fokale Anfälle" ebenfalls Tendenzen im Sinne unserer Hypothese (s. Tab. A 4.11.2.1 im Anhang). Kontrolle für die Schwere führt zu einer geringen Verstärkung des Zusammenhangs (Tab. A 4.11.2.2 im Anhang). Allerdings waren die stärker korrelierten Untergruppen unsystematisch verteilt, d. h., über- bzw. unterdurchschnittlich starke Zusammenhänge fanden sich jeweils sowohl für hohe als auch für niedrige "Schwere" - Grade, so daß man nicht sagen kann, daß ab einem bestimmten Grad die Konsultationshäufigkeit wichtiger oder weniger wichtig für eine gute Prognose wird.

Insgesamt darf man also diesem Parameter keine große Bedeutung zumessen.

4.12 Reduktionsmodus

Ist Anfallsfreiheit erreicht, und stellt sich die Frage der Vorgehensweise bezüglich einer angestrebten Reduktion, muß entschieden werden über den Zeitpunkt des 1. Schrittes sowie auch über die zeitliche Ausdehnung des Reduktionsprozesses.

4.12.1 Dauer der Anfallsfreiheit bis Reduktionsbeginn

Diese Zeitspanne ist für die meisten Autoren konstant und gleichzeitig ein Selektionskriterium (siehe Kapitel allgemeine Rückfallquoten S. 36).

Tab. 4.12.1.1 (s. S. 92)

Tab. 4.11.2.2

Rückfallquote für Häufigkeit der Konsultationen getrennt für Epilepsieformen

in 3 Jahren	primär generalisiert			fokal			sekundär generalisiert		
	N	RF	%	N	RF	%	N	RF	%
1 - 3 mal	7	5	71 %	3	2	67 %	-	-	-
4 - 5 mal	22	13	59 %	12	10	83 %	1	0	0 %
6 - 10 mal	58	39	67 %	43	27	63 %	6	3	50 %
10 - 20 mal	27	17	63 %	23	15	65 %	6	1	17 %
21 - 30 mal	2	0	0 %	1	0	0 %	1	1	100 %
über 30 mal	-	-	-	1	0	0 %	-	-	-
	116	74	64 %	83	54	65 %	14	5	36 %

p (chi²)

0.37

0.35

0.28

tau (mit p)

0.04 (0.33)

0.14 (0.11)

-0.02 (0.47)

zero order gamma 0.14

partial gamma 0.12

Tab. 4.12.1.1

Literaturvergleich: Dauer der Anfallsfreiheit bis Reduktionsbeginn *
und Rückfallquote

	Anfallsfreiheit vor Reduktionsbeginn (Jahre)	RF - Quote
STROBOS	1	46
LOISEAU et al.	1	52
YHR et al.	2	46
JUUL-JENSEN	2	36
JANZ / SOMMER-BURKHARDT	2	48
MERRITT	3	44
OLLER DAURELLA et al.	5	34
HEYCOP TEN HAM	5	32

$$\tau = 0.74 \quad (p = 0.035)$$

* Für LOISEAU, JUUL-JENSEN und HEYCOP TEN HAM Mindestzeitspanne;
für JANZ / SOMMER-BURKHARDT häufigste Zeitspanne.

Eine statistische Auswertung der Tabelle 4.12.1.1 nach der Rangkorrelation τ (mit gebundenen Werten) bestätigt uns einen signifikanten Zusammenhang zwischen der angegebenen Dauer bis Reduktionsbeginn in Jahren und der Rückfallquote.

Einer der beiden Autoren, die die erforderliche Anfallsfreiheit vor Reduktionsbeginn variieren, wenn auch nicht systematisch, und zugleich ihren Einfluß auf die Rückfallrate untersuchen, nämlich ZENKER, findet allerdings 18 % Rückfälle bei den vor Ablauf von 2 Jahren reduzierten Kindern gegenüber 36 % Rückfällen nach 3 und mehr Jahren vorausgehender Anfallsfreiheit, was unseren als Hypothese formulierten Erwartungen widerspricht, sich aber aus einem selektiven Vorgehen erklären läßt, wenn bei freier Zeitspanne prognostisch günstig erscheinende Fälle früher einem Reduktionsversuch unterzogen werden als andere.

Dasselbe gilt für LOISEAU. Er findet bei Jugendlichen mit generalisierten Anfällen und bei Jugendlichen mit komplex - fokalen Anfällen einen Un-

terschied zwischen den Rückfälligen und den weiter Anfallsfreien, ebenfalls jeweils im Sinne eines günstigeren Verlaufs bei früher Reduktion (2 1/2 Jahre gegen 6 Jahre durchschnittliche Anfallsfreiheit vor Reduktion für generalisierte Anfälle, 5 1/2 gegen 8 Jahre für komplexe Anfälle).

Die Abhängigkeit des Variierens von klinischen, encephalographischen und subjektiven Ausgangsbedingungen gilt für unsere Studie genauso wie für die eben besprochenen. Wie eingangs erwähnt wurde von D. JANZ und den Ärzten der Poliklinik im Falle einer komplikationslosen Therapie und gegebenem Einverständnis des Patienten nach 2 Jahren mit der Reduktion begonnen. Anderweitiges Vorgehen war also immer besonders begründet und schränkt folglich die Aussagefähigkeit stark ein, es sei denn, es gelingt, die in Frage kommenden Einflüsse zu kontrollieren. Bei Auftreten von Nebenwirkungen z.B. wurde schon früher, wenn auch geringfügig, reduziert. Bei vermutetem höheren Risiko oder bei ängstlichen Patienten wurde häufig länger gewartet.

Tab. 4.12.1.2

Rückfallquote für Dauer der Anfallsfreiheit bis Reduktionsbeginn

	N	RF	%
bis 1/2 Jahr	18	9	50 %
bis 1 Jahr	32	19	50 %
bis 1 1/2 Jahre	24	18	75 %
bis 2 Jahre	39	24	62 %
bis 3 Jahre	56	37	66 %
bis 5 Jahre	45	28	62 %
über 5 Jahre	17	9	53 %
	231	144	62 %

p (chi²) = 0.68

tau (mit p) = 0.005 (0.47)

fehlende Angaben: 3 Patienten

Für die Gesamtheit der Patienten wurde zunächst weder unsere Hypothese in irgendeiner Form annähernd bestätigt, noch gab es einen Anhalt für

den umgekehrten Zusammenhang. Auffällig ist höchstens die (nicht signifikant) günstigere Prognose bei kurz nach dem letzten Anfall schon eingeleiteter Reduktion (von einer toxischen in eine therapeutische Dosis), und gleichzeitig der nach über 5 Jahren erst begonnenen mit 50 bzw. 53 % Rückfällen gegenüber der in der Mehrzahl (84 %) im Zeitraum dazwischen eingeleiteten Reduktion mit durchschnittlich 64 % Rückfällen.

Eine Fehlerquelle in dieser Statistik dürfte darin zu suchen sein, daß Patienten mit frühzeitigem Reduktionsbeginn und danach frühem Rückfall nicht in die Untersuchung aufgenommen wurden, da keine 2-jährige Anfallsfreiheit zustande gekommen war. Trotzdem schien es uns nicht sinnvoll, diese Patienten zu berücksichtigen, da man in diesen Fällen trotz Frühreduktion nicht von einer medikamentösen Stabilisierung der epileptischen Aktivität ausgehen kann. Andererseits hätte aber ein Verzicht auf alle Fälle mit Frühreduktion zu viele später anfallsfrei Gewordene ausgeschlossen, die ansonsten nämlich durchaus mit den später Reduzierten verglichen werden können. Für die hier anstehende Fragestellung muß man sich aber diesen Sachverhalt vergegenwärtigen und eventuell besondere Beachtung dem unteren Teil der Tabellen schenken, wo bei einem Reduktionsbeginn nach frühestens 1 1/2 Jahren eher gleiche Ausgangsbedingungen gegeben sind.

Untergruppen

Tab. 4.12.1.3 (s.S. 95)

Die Aufteilung nach Epilepsieformen erbringt dieses Mal ein gleichmäßig mageres Ergebnis, für die Anfallsformen (s. Tab. A 4.12.1.1) fanden wir am ehesten eine Tendenz im Sinne unserer Hypothese für komplex - fokale Anfälle ohne Grand Mal. Reine Absencen dagegen zeigen in der Tendenz häufiger Rückfälle bei spätem Reduktionsbeginn. Auch für die verschiedenen Formen tageszeitlicher Bindung scheint kein wesentlicher Unterschied zu bestehen (Tab. A 4.12.1.2).

Von den hier untersuchten Größen eignet sich der Kombinationsparameter

Tab. 4.12.1.3

Rückfallquote für Dauer der Anfallsfreiheit bis Reduktionsbeginn getrennt für Epilepsieformen

	primär generalisiert		fokal		sekundär generalisiert	
	N	RF %	N	RF %	N	RF %
bis 1/2 Jahr	10	6	5	3	1	0
bis 1 Jahr	19	14	7	3	4	1
bis 1 1/2 Jahre	12	7	11	9	1	1
bis 2 Jahre	21	10	13	10	4	3
bis 3 Jahre	26	20	24	14	1	0
bis 5 Jahre	22	12	18	13	2	0
über 5 Jahre	6	5	8	3	2	0
	116	74	86	55	15	5
						33 %

p (chi²)

0.31

0.31

0.22

tau (mit p)

-0.014 (0.44)

0.07 (0.28)

0.18 (0.28)

zero order gamma -0.02

partial gamma -0.02

"Schwere" wohl am Besten zur Kontrolle der Abweichung vom üblichen Reduktionsschema, wobei man natürlich trotzdem nur einige der systematischen¹ und nicht die subjektiven oder die vom Patienten initiierten Variationen erfassen kann.

Die getrennte Untersuchung der in Frage stehenden Korrelation für jeden einzelnen Schweregrad² erbrachte für Werte über 6 einen Vorzeichenumschlag, d.h. "leichte" Epilepsien bis Grad 6 (das sind 43 % der Fälle) wiesen bei frühem Reduktionsbeginn eine signifikant günstigere Prognose auf, "schwere" Epilepsien (ab Grad 7) dagegen rezidivieren tendenziell häufiger bei frühem Reduktionsbeginn (Ausnahme Grad 10 und Grad 13). Die entsprechende Tabelle findet sich im Anhang (A 4.12.1.3).

Tab. 4.12.1.4

Rückfallquote für Dauer der Anfallsfreiheit bis Reduktionsbeginn getrennt nach Schweregrad

	bis Schweregrad 6			ab Schweregrad 7		
	N	RF	%	N	RF	%
bis 1/2 Jahr	6	2	33 %	8	6	75 %
bis 1 Jahr	10	3	30 %	15	12	80 %
bis 1 1/2 Jahre	8	5	53 %	9	7	78 %
bis 2 Jahre	12	6	50 %	19	13	68 %
bis 3 Jahre	22	16	73 %	28	18	64 %
bis 5 Jahre	15	8	53 %	18	11	61 %
über 5 Jahre	8	6	75 %	4	2	50 %
	81	46	57 %	101	49	68 %
untere Teiltabelle	57	36	63 %	69	44	64 %
p (chi ²)	0.24			0.84		
tau (mit p)	-0.24 (0.03)			0.16 (0.06)		
tau (untere Teiltabelle)	-0.19 (0.13)			0.10 (0.21)		
zero order gamma	-0.02 ;			partial gamma -0.01		

¹ Der Einfluß der EEG - Kontrollen, die oft entscheidende Bedeutung gewinnen, wird in der Arbeit von PUHLMANN untersucht.

² Gilt nur für Epilepsien mit großen Anfällen (s. S. 78).

Beidesmal scheint aber die Korrelation stark aus Auffälligkeiten für die Frühreduktion (vor Ablauf von 1 1/2 Jahren Anfallsfreiheit) zu resultieren. Offensichtlich können als "leicht" klassifizierte Epilepsien eine solche vorzeitige Reduktion besser vertragen als "schwere", was aber noch nicht die bessere Prognose erklären kann verglichen mit den regulär Reduzierten dieser Gruppe. Für die Resttabelle, die eher eine willentliche Verlängerung der Stabilisierungsphase wiedergibt im Gegensatz zur gezwungenermaßen vorzeitigen Reduktion, ist eine Signifikanz in beiden Fällen nicht mehr nachzuweisen. Allerdings kann uns die Beobachtung, daß "schwere" Formen beim regulären Absetzen nach frühestens 1 1/2 Jahren keine schlechtere Prognose mehr aufweisen als "leichte", den Wert einer längerwährenden Stabilisierung verdeutlichen, ohne daß freilich eine Einflußmöglichkeit auf das erfolgreiche Durchstehen dieser Phase gegeben wäre. Insgesamt läßt sich aber anhand unserer Daten wohl kein günstiger Einfluß eines Reduktionsbeginns später als nach angestrebt 2 Jahren nachweisen.

4.12.2 Reduktionsgeschwindigkeit

Da der Zeitraum des Absetzens nur nach vollständiger und erfolgreicher Reduktion und damit nur für eine selektierte Minderheit bestimmbar ist, haben wir die Meßgröße Reduktionsgeschwindigkeit eingeführt. Sie ist auch für noch im Reduktionsstadium befindliche Patienten anwendbar, ebenso auf solche mit Rückfall unter der Reduktion.

Wir verstehen unter Reduktionsgeschwindigkeit den (bei mehreren Medikamenten gemittelten) prozentualen Anteil der reduzierten Dosis an der Ausgangsdosis, bezogen auf das Ende des ersten bzw. dritten Jahres nach Beginn der Reduktion.

Reduktionsgeschwindigkeit für das 1. Jahr:

Unsere Ausgangshypothese eines rückfallreduzierenden Einflusses einer langsamen, über Jahre sich erstreckenden Reduktion wurde für die Gesamtheit der Patienten nicht bestätigt.

Tab. 4.12.2.1

Rückfallquote für Reduktionsgeschwindigkeit für das 1. Jahr

	N	RF	%
reduziert um 25 %	64	40	63 %
50 %	81	50	62 %
75 %	25	15	60 %
über 75 %	1	1	100 %
abgesetzt	13	5	39 %
	184	111	60 %

$p(\chi^2) = 0.48$

τ (mit p) = -0.06 (0.19)

fehlende Angaben: 50 Fälle

Ganz abgesetzte Patienten (nicht nach Auslaß) schneiden mit 39 % Rückfällen (allerdings nicht signifikant) besser ab als die übrigen, mit jeweils etwa 60 % Rückfällen unabhängig davon, wie weit in diesem 1. Jahr reduziert wurde. Als Erklärung für dieses erstaunliche Resultat kommt unter anderem die Überlegung in Frage, daß natürlich die Reduktionsgeschwindigkeit vom etwaigen Rückfallereignis nicht unbeeinflusst bleiben wird; mit anderen Worten, man bei Rückfälligen die Dosis natürlich nicht weiter reduzieren, sondern wieder erhöhen wird. Auf diese Weise ergibt sich eine überproportionierte Repräsentation der Rückfälligen bei den langsam Reduzierten, und eine verminderte entsprechend bei den schnell Reduzierten.

Eine Aussage ohne diesen Fehler ist aber möglich für alle Rückfälle, die sich nach dem 1. Reduktionsjahr ereigneten.

Tab. 4.12.2.2

Korrigierte Rückfallquote für Reduktionsgeschwindigkeit für das
1. Jahr (Rückfälle erst nach über einem Jahr)

	N	RF	%
reduziert um 25 %	56	32	57 %
50 %	74	42	57 %
75 %	24	14	58 %
über 75 %	-	-	-
abgesetzt	10	2	20 %
	164	90	55 %

$p \text{ (chi}^2\text{)} < 0.15$

$\tau \text{ (mit } p\text{)} -0.08 \text{ (0.17)}$

Untergruppen

Tab. 4.12.2.3 (s. S. 100)

Bei den sekundär generalisierten Epilepsien, der einzigen Epilepsieform mit Auffälligkeiten, finden wir alle Rückfälligen in den ersten beiden Kategorien, also bei langsamer Reduktion, und entsprechend eine negative Korrelation.

Ähnliche Verhältnisse, sogar noch extremer, beobachten wir bei der Aufschlüsselung nach Anfallsarten (s. Tab. A 4.12.2.1) für die reinen Absenzen.

Umgekehrt, also im Sinne unserer Erwartungen, scheint sich dagegen unter den Formen tageszeitlicher Bindung für die diffuse Epilepsie eine hohe Reduktionsgeschwindigkeit eher ungünstig auszuwirken (Tab. A 4.12.2.2).

Die Kontrolle der Schweregrade zeigt, bei nicht signifikanten Untertabellen (mit einer Ausnahme) und nur äußerst geringfügigen Änderungen für das Maß gamma, daß dieser Parameter nicht verantwortlich zu machen ist für die Überdeckung eines im Grunde vielleicht vorhandenen Zusammenhangs (s. Tab. A 4.12.2.3).

Untergruppen

Tab. 4.12.2.3

Korrigierte Rückfallquote für Reduktionsgeschwindigkeit für das 1. Jahr (Rückfälle erst nach über einem Jahr) getrennt nach Epilepsieformen

	primär generalisiert			fokal			sekundär generalisiert		
	N	RF	%	N	RF	%	N	RF	%
Reduktion um 25 %	28	17	61 %	21	10	48 %	3	2	67 %
um 50 %	40	24	60 %	23	13	57 %	8	2	25 %
um 75 %	14	9	64 %	6	3	50 %	1	0	0 %
abgesetzt	4	1	25 %	2	1	50 %	2	0	0 %
	86	51	59 %	52	27	52 %	14	4	29 %
p (χ^2)	0.55			0.95			-0.34		
tau (mit p)	-0.047 (0.34)			0.05 (0.36)			-0.45 (0.04)		
zero order gamma	-0.01								
partial gamma	-0.03								

In Tabelle 4.12.2.4 ist unterschieden, ob die Rückfälle innerhalb der ersten 5 Jahre oder danach aufgetreten sind (hier ist natürlich eine mindestens 5-jährige Nachbeobachtungszeit Voraussetzung, die einzelnen Gesamtrückfallhäufigkeiten ändern sich bei dieser Einschränkung aber nicht wesentlich).

Tab. 4.12.2.4

Korrigierte Rückfallquote für die ersten 5 Jahre für Reduktionsgeschwindigkeit (1. Jahr)

(Rückfälle erst nach über einem Jahr, 5 Jahre Mindestnachbeobachtung)

	N	innerhalb 5 J.		gesamt	
		RF	%	RF	%
reduziert um 25 %	48	17	35 %	32	67 %
50 %	63	37	59 %	42	67 %
75 %	21	12	57 %	14	67 %
abgesetzt	4	2	50 %	2	50 %
	136	68	50 %	90	66 %
p (chi ²)		0.07		0.93	
tau (mit p)		0.20 (0.013)		-0.02 (0.41)	

Wenigstens für die frühen Rückfälle finden wir also einen positiven Einfluß bei langsamer Reduktion. Muß man bei länger relativ hochdosiert aufrechterhaltener Medikation auch als mindestes eine hinauschiebende Wirkung auf das Auftreten der Rückfälle erwarten, so ist doch für den einzelnen Patienten eine Verzögerung von mehreren Jahren Grund genug, ein zaghaftes Vorgehen in der Reduktion zu befürworten.

Reduktionsgeschwindigkeit für die ersten 3 Jahre:

Für den zweiten gewählten Zeitraum zur Feststellung der Geschwindigkeit, 3 Jahre, ergibt sich primär ein Zusammenhang zwischen langsamer Reduktion und häufigen Rückfällen.

Tab. 4.12.2.5

Tab. 4.12.2.5

Rückfallquote für Reduktionsgeschwindigkeit für die ersten 3 Jahre

	N	RF	%
reduziert um 25 %	8	4	50 %
50 %	45	24	53 %
75 %	62	40	65 %
über 75 %	14	6	43 %
abgesetzt	27	7	26 %
	156	81	52 %

p (χ^2) 0.019

tau (mit p) -0.16 (0.037)

fehlende Angaben: 78 Fälle

Allerdings ist für diesen großen Zeitraum die Rückwirkung eines Rückfalls auf die weiteren Reduktionsschritte im Sinne der oben für 1 Jahr angestellten Überlegungen weitaus bedeutsamer. Die Eliminierung aller in diesem Zeitraum Rückfälligen ist auch weitaus einschneidender.

Tab. 4.12.2.6

Korrigierte Rückfallquote Reduktionsgeschwindigkeit (3. Jahr)

(Rückfälle erst nach über 3 Jahren)

	N	RF	%
bis 25 %	5	1	20 %
bis 50 %	42	21	50 %
bis 75 %	61	38	62 %
über 75 %	13	5	38 %
ganz abgesetzt	27	7	26 %
	148	72	49 %

p (χ^2) = 0.015

tau = -0.12 (p = 0.10)

Dessen ungeachtet bleibt aber die negative Korrelation weiter bestehen (wenn auch nicht auf signifikantem Niveau), vor allem wohl bedingt

durch die sehr guten Ergebnisse bei zügigem Vorgehen. Hier haben wir aber die Tatsache zu berücksichtigen, daß vollständige oder weitgehende Reduktion innerhalb von 3 Jahren nicht unbedingt ein Hinweis auf überdurchschnittlich forsches Vorgehen in der Reduktion sein muß, sondern ebenso gut ein Ausdruck sein kann eines komplikationslosen Reduzierens einer gar relativ geringen Dosis. Insofern lassen sich also die Ergebnisse für beide Zeiträume durchaus vereinbaren.

4.12.3 Dauer der Reduktionsphase für die Abgesetzten

Für die schon wegen des unterschiedlichen Erfolgs der Reduktion in vielfältiger Weise selektierte Untergruppe der ganz Abgesetzten läßt sich der Einfluß der Reduktionsgeschwindigkeit untersuchen bezüglich ihrer Auswirkungen auf das Rückfallrisiko über die eigentliche Reduktionsphase hinaus.

Unter Zugrundelegung eines hier ab dem Tag der letzten Tabletteneinnahme gerechneten Nachbeobachtungsintervalls von 2 Jahren zeigt sich allerdings ein weiteres Mal, daß langsame Reduktion über eine der längeren Medikation entsprechende, insgesamt längere Anfallsfreiheit hinaus keine Minderung des Rückfallrisikos bringt.

Tab. 4.12.3.1

Rückfallquote für Dauer der Reduktionsphase für Abgesetzte

(Mindestnachbeobachtung 2 Jahre nach Absetzen)

	N	RF	%
bis 1 Jahr	9	4	44 %
bis 2 Jahre	12	5	42 %
bis 5 Jahre	28	13	46 %
über 5 Jahre	16	5	31 %
	65	27	42 %

$$p(\chi^2) < 0.8$$

$$\tau(\text{mit } p) < 0.08 \quad (0.26)$$

Untergruppen

Tab. 4.12.3.2 (s. S. 105)

Nur für die Untergruppe der fokalen Epilepsie zeichnet sich eine Tendenz im Sinne unserer Hypothese ab.

Eine weitergehende Aufschlüsselung nach Anfallsformen ist wegen der geringen Zahlen nicht sinnvoll. Für die Formen tageszeitlicher Bindung finden sich die wenig auffälligen Tabellen im Anhang (Tab. A 4.12.3.1).

Untergruppen

Tab. 4.12.3.2

Rückfallquote für Dauer der Reduktionsphase für Abgesetzte (Mindestnachbeobachtung 2 Jahre nach Absetzen)

	primär generalisiert			fokal			sekundär generalisiert		
	N	RF	%	N	RF	%	N	RF	%
bis 1 Jahr	6	3	50 %	2	1	50 %	-	-	-
bis 2 Jahre	7	3	43 %	3	2	67 %	2	0	0 %
bis 5 Jahre	10	4	40 %	11	4	37 %	3	2	67 %
über 5 Jahre	11	5	46 %	3	0	0 %	2	0	0 %
	34	15	44 %	19	7	37 %	7	2	29 %

p (chi²)

0.98

0.38

0.15

tau (mit p)

0.02 (0.46)

0.36 (0.06)

0

zero order gamma 0.12

partial gamma 0.13

5. ZUSAMMENFASSENDE DISKUSSION UND WERTUNG

Der größte Teil der dem Punkt Diskussion zuzurechnenden Abwägungen wurde, um einer zusätzlichen Zerstückelung der Teilaspekte entgegenzuwirken, schon im vorausgehenden Teil aufgeführt, zusammen mit der Darstellung der in der Literatur vorgefundenen Resultate und unseren eigenen Ergebnissen. Dieser Abschnitt soll vornehmlich der zusammenfassenden Darstellung und der Diskussion übergreifender Fragestellungen dienen, die sich nicht ohne weiteres aus einem bestimmten Überpunkt ableiten lassen. Die in Kapitel 3.7 (S. 29) aufgeführten Hypothesen werden an dieser Stelle anhand unserer Ergebnisse überprüft. Besondere Betonung verdienen eventuelle therapeutische Konsequenzen, sofern sie aus den in der Literatur berichteten und den hier gewonnenen Ergebnissen einigermaßen gesichert gezogen werden können.

Rückfallquote allgemein:

Nach den für uns genauesten Schätzungen ergibt sich eine Erfolgsquote (definiert als Unterdrückung eines jeglichen Anfalls bzw. Anfallsäquivalents) von nur 28 % für vollständiges Absetzen der Medikation und weiter lange (5 und mehr Jahre) andauernder Anfallsfreiheit (s. S. 57). Diese unerwartet hohe Rückfallquote für die Anfallsfreien nach Reduktion stellt primär eine deprimierende Tatsache dar, unterstreicht aber andererseits auch die Notwendigkeit einer möglichst differenzierten Abwägung prognoserelevanter Faktoren, um wenigstens einem Teil der Patienten den früher häufig empfohlenen Verzicht auf Reduktion mit allen seinen Konsequenzen nicht zumuten zu müssen. Es ist plausibel, daß auch die "Heilungs"-quote (geschätzt, wie auf Seite 37 dargestellt und auf alle, auch die nicht anfallsfreien Patienten bezogen) niedrig liegt, nämlich bei 13 bzw. 14 %.

Zu Hypothese 1: Epilepsietyp

Die Zugehörigkeit zu einer Epilepsieform läßt per se noch keine Abschätzung des Rückfallrisikos zu, insbesondere liegt die Rückfallquote bei fokaler Epilepsie nicht höher als bei primär generalisierter. Eine Ausnahme bildet lediglich die sekundär generalisierte Epilepsie mit dem vorgefundenen günstigen Verlauf bezüglich Rückfällen.

(Hypothese 1 abgelehnt)

Zu Hypothese 2: Anfallstyp

Einigkeit besteht bei allen Autoren darüber, daß das erste Kriterium bei der Beurteilung der Rückfallanfälligkeit nach wie vor die Anfallsart sein muß, wobei allerdings nicht unerhebliche Differenzen bestehen in der Beurteilung bestimmter Formen bei verschiedenen Autoren. Relative Einigkeit besteht allerdings über die Beurteilung bestimmter Anfallsformen, z.B. die günstige Prognose für reine Absencen und Epilepsie mit Rolando'schem Fokus, und die pessimistische Einschätzung für eine erfolgreiche Reduktion bei fokal eingeleitetem Grand Mal, komplex - fokalen Anfällen mit und ohne Grand Mal und bei Grand Mal mit Absencen. Für primär generalisierte Grand Mal wird meist eine mittlere Prognose angegeben und auch bei uns vorgefunden.

(Hypothese 2 angenommen)

Zu Hypothese 3: Abhängigkeit großer Anfälle vom Schlaf - Wach - Rhythmus

Ähnlich wie für die Anfallsart bestätigt sich für die tageszeitliche Bindung der großen Anfälle ein deutlicher Zusammenhang mit der Rückfallhäufigkeit. Insbesondere die Differenz zwischen Aufwach- und Schlafepilepsie mit Begünstigung der letzteren in der Frage nach der Rückfallprognose wurde deutlich, wobei für bestimmte Anfallsformen bestimmte Typen tageszeitlicher Bindung fast vorgegeben sind.

Oligoepilepsien warten zunächst mit einer günstigeren Prognose auf, zeigen aber häufig späte Rückfälle, so daß sie bei langer Beobachtung insgesamt nicht weniger rückfallgefährdet sind als z.B. Schlafepilepsien oder diffuse Epilepsien.

(Hypothese 3 in allen Aspekten bestätigt)

Zu Hypothese 4: Reduktionsstadium

Entgegen unseren Erwartungen fanden wir keine nachweisbare Risikoerhöhung in den ersten Reduktionsstadien, sondern eine einigermaßen gleichmäßige Verteilung der Rückfallgefährdung auf alle Stadien.

(Hypothese 4 erster Teil abgelehnt)

Allerdings läßt sich eine entsprechende Häufung der Rückfälle kurz nach Absetzen beobachten.

(Hypothese 4 zweiter Teil bestätigt)

Dies bedeutet aber nicht, daß durch das Absetzen insgesamt auf lange Sicht ein überdurchschnittliches Rückfallrisiko entsteht, was gegen eine Dauermedikation in niedriger Dosierung spricht.

(Hypothese 4 dritter Teil abgelehnt)

Zu Hypothese 5: Erkrankungsalter

Das Erkrankungsalter spielt nach unseren Ergebnissen eine bedeutende Rolle. Trotzdem sollte wegen Differenzen zu anderen Autoren mit den eigentlich eindeutig abzuleitenden Konsequenzen vorsichtig verfahren werden.

(Hypothese 7 bestätigt mit der Konkretisierung für "frühes" Erkrankungsalter auf bis 10 Jahre, "spätes" auf zwischen 10 und 30 Jahren)

Für Schlafepileptiker allerdings unterscheidet sich die Prognose der bei Krankheitsbeginn 10 bis 30-Jährigen derart deutlich von den übrigen, und zwar im Sinne einer bedeutend höheren Rückfallerwartung, daß man obigen Einwand in diesem speziellen Fall nur schwer gelten lassen will - es liegen für solche Untergruppen aufgeschlüsselt auch keine Vergleichsuntersuchungen vor. D. h., zumindest für diesen Fall eines Schlafepileptikers mit Erkrankungsbeginn in dieser Altersstufe erscheint uns Zurückhaltung bezüglich einer Reduktion sehr angebracht.

Zu Hypothese 6: Familiäre Belastung

Der familiären Belastung, häufig untersucht, darf nach den dargestellten Ergebnissen in der Regel keine Bedeutung für das therapeutische Vorgehen zugemessen werden.

(Hypothese 6 abgelehnt)

Zu Hypothese 7: "Schwere" der Epilepsie

Anfallsfrequenz, Vorkommen eines Status epilepticus, Krankheitsdauer bis Behandlungsbeginn, Dauer bis Erreichen der Anfallsfreiheit, alles Parameter die wir als Elemente einer abstrakten Größe "Schwere" aufgefaßt haben, tragen in unterschiedlicher Weise etwas bei zur Vorhersage über den Ausgang des Reduktionsversuches. Die Information über das Auftreten eines Status epilepticus vor Therapiebeginn erwies sich als nutzlos. Die Krankheitsdauer bis zum Eintritt in die Behandlung erwies sich dagegen als besonders aussagekräftig. Allen drei in Frage kommen-

den Parametern ist aber gemeinsam, daß sie nur bei primär generalisier-
ten Epilepsien für die Prognose relevant zu sein scheinen, während fo-
kale Epilepsien recht unbeeinflußt rezidivieren können.

Entsprechend dem häufigen Zusammenfallen von primär generalisierter
Epilepsie und Bindung der großen Anfälle an die Zeit kurz nach dem
Aufwachen stellt sich für diesen Typ tageszeitlicher Bindung ebenfalls
der Zusammenhang der Schwere - Parameter mit der Rückfallshäufigkeit
am deutlichsten dar, auf signifikantem Niveau allerdings nur für den
Kombinationsparameter.

(Hypothese 7 mit Einschränkungen angenommen)

Zu Hypothese 8: Höhe der Dosierung

Eine hohe Medikamentendosierung erwies sich für den größten Teil der
Patienten (mit "leichten" Epilepsien) als vorteilhaft bezüglich der
Rückfallprognose. Dies läßt sich am ehesten als Heilungseffekt inter-
pretieren und spricht, mit Einschränkungen zwar, für die Annahme der
Alternative zu Hypothese 8.

Zu Hypothese 9: Regelmäßigkeit der Medikamenteneinnahme

Die Bedeutung der regelmäßigen und zuverlässigen Einnahme der Medika-
mente konnte eindrucksvoll allgemein und überdies für fast jede Unter-
form ebenfalls gültig dargestellt werden.

(Hypothese 9 bestätigt).

Zu Hypothese 10: Häufigkeit der Konsultationen

Häufige Konsultationen sind offenbar, wenn auch nicht ganz eindeutig,
durchaus als ein Maßstab der Zuverlässigkeit zu werten.

(Annahme der Hypothese 10 auf dem 10 % Niveau, Ablehnung der Alternativ-
hypothese)

Zu Hypothese 11: Reduktionsbeginn

Nach Auswertung des Vorgehens bei der Reduktion läßt sich zunächst so-
viel sagen, daß längeres Abwarten und langsamere Verringerung der Dosis
nicht generell günstig sich auswirken. Insbesondere für die von uns
eher als "leicht" klassifizierten Epilepsien gibt es keinen Grund, zu-

zuwarten mit dem Reduktionsbeginn. Eine vorzeitige Reduktion wird von dieser Gruppe gut vertragen. Dies trifft nach unseren Zahlen nicht zu für die "schweren" Epilepsien. Hier sollte man wohl doch nach aller Möglichkeit eine zur Anfallsfreiheit führende Medikation mindestens 2 Jahre unangetastet lassen. Weitere Konsequenzen lassen sich aber aus dem vorliegenden Material nicht ableiten.

(Hypothese 11 abgelehnt)

Zu Hypothese 12: Reduktionsgeschwindigkeit

Mit einer langsamen Reduktionsgeschwindigkeit kann man sich offensichtlich immerhin über die längerwährende Medikation relativ zuverlässig ein verlängertes anfallsfreies Intervall erkaufen. Ein darüber hinausgehender rückfallverhütender Effekt kann dagegen nicht sicher festgestellt werden.

(Hypothese 12, 1. Teil nicht bestätigt)

Insbesondere ist bei den Abgesetzten, vom Zeitpunkt der letzten Tablette an gerechnet, nicht mit einer weiteren Verzögerung oder Risikominderung zu rechnen, wenn sich das Reduktionsstadium über einen längeren Zeitraum erstreckt hat.

(Hypothese 12, 2. Teil abgelehnt)

Zu Hypothese 13: Wirkung der Antiepileptika

Für eine Wirkung der Medikamente im Sinne einer Rückfallprophylaxe über die Dauer der Verabreichung hinaus ergibt sich also hiernach nur der eine Hinweis, daß hohe Dosierung (bei "leichten" Epilepsien) die Rückfallgefährdung herabsetzt.

Dagegen hat offensichtlich länger andauernde Verabreichung der Medikamente keinen "heilenden" Effekt, Rückfälle traten dann nicht in geringerem Maße auf.

Das mehr oder minder linear anwachsende Lager der Rückfälligen, entsprechend der in der Regel linearen Medikationsverringerung, spricht ebenfalls für eine entweder im Prinzip nur unterdrückende Wirkung der Antiepileptika oder höchstens noch für eine beschränkte "Heil" - Wirkung, die sich relativ bald einstellt und sich aber, wie gesagt, nicht leicht durch ausdauernde Therapie, höchstens noch durch aggressive Dosierung verstärken läßt.

Die deutlichste Sprache spricht aber die "Heilungs"-quote. Sie bewegt sich, wie auf Seite 38 ausgeführt, in der Nähe der vor der Ära der modernen Antiepileptika gefundenen Remissionsraten, und muß insofern als ein weiteres Argument für einen "nur" anfallsunterdrückenden Effekt der Medikamente gezählt werden.

(Hypothese 13 abgelehnt)

6. LITERATURNACHWEIS

ANNEGERS J.F., HAUSER W.A., ELVEBACK L.R., KURLAND L.R.:

Remission and relapse of seizures in epilepsy. In: *Advances in Epileptology*. 10th Epilepsy International Symposium (Vancouver) Raven Press New York (1980) 143 - 147.

BORTZ J.:

Lehrbuch der Statistik. Springer Berlin Heidelberg New York (1977).

FÖRSTER CH., SCHMIDBERGER G.:

Prognostische Wertigkeit von EEG - Verlaufsuntersuchungen bei Kindern mit Anfallsrezidiven nach Absetzen. In: DOOSE H., GROSS-SELBECK G. (Hrsg.): *Epilepsie* 1978, Thieme Stuttgart (1979).

HABERMAAS:

Über die Prognose der Epilepsie. *Allgemeine Zeitschrift für Psychiatrie* 58 (1901) 243 - 253.

HEYCOP TEN HAM M.W. VAN:

Complete recovery from epilepsy? Discontinuance of anti-epileptic drugs after five or more seizure-free years. *Huisarts en wetenschap* 23 (1980) 309 - 311.

HOLOWACH J., THURSTON D.L., O'LEARY J.:

Prognosis in childhood epilepsy. *New Engl. J. Med.* 286/4 (1972) 169 - 174.

JANZ D.:

Results of long term treatment in epilepsy. *Rivista di Patologia nervosa e mentale*. Symposium Perugia (1969) 72 - 85.
Kennzeichnung im Text: (1969 a)

JANZ D.:

Die Epilepsien - Spezielle Pathologie und Therapie. Thieme Stuttgart (1969). Kennzeichnung im Text: (1969 b).

JANZ D.:

Therapiewegweisung. Herausgegeben von der Deutschen Sektion der Internationalen Liga gegen Epilepsie, Kehl. 7. Auflage (1978).

JANZ D., SOMMER-BURKHARDT E.M.:

Discontinuation of antiepileptic drugs in patients with epilepsy who have been seizure - free for more than two years. In JANZ D. (Hrsg.): Epileptology, Thieme Stuttgart (1976) 228 - 234.

JUUL-JENSEN P.:

Epilepsy, a clinical and social analysis of 1020 adult patients with epileptic seizures. Acta neurol. scand. 40, suppl. 5 (1963).

JUUL-JENSEN P.:

Frequency of recurrence after discontinuance of anticonvulsant therapy in patients with epileptic seizures. Follow - up after 2 years. Epilepsia 5 (1964) 352 - 363.

JUUL-JENSEN P.:

Frequency of recurrence after discontinuance of anticonvulsant therapy in patients with epileptic seizures. Follow - up after 5 years. Epilepsia 9 (1968) 11 - 16.

KERN A.:

Über den Verlauf der Epilepsien unter antikonvulsiver Behandlung. Diss. Berlin, noch nicht veröffentlicht.

LOISEAU P., HENRY P., PRISSARD A.:

Considerations sur l'arrêt des traitements antiepileptiques. Bordeaux Med. 19 (1972) 2631 - 2640.

LUND L.:

Anticonvulsant effect of diphenylhydantoin relative to plasma levels. A prospective 3-year study in ambulant patients with generalized epileptic seizures. Arch. Neurol. 31 (1974) 51 - 58.

MERRITT H.H.:

Medical treatment in epilepsy. Brit. med. J. I (1958) 666.

NIE H.N., HULL C.H., JENKINS G.G., STEINBRENNER K., BENT D.H. (Hrsg.):
Statistical Package for the Social Sciences (SPSS). Handbook.
Mc Grawhill New York (1975).

OLLER DAURELLA L., PAMIES R., OLLER F.V., L.:

Reduction or discontinuance of antiepileptic drugs in patients
seizure - free for more than 5 years. In JANZ D. (Hrsg.): Epilep-
tology, Thieme Stuttgart (1976) 218 - 227.

OLLER DAURELLA L., OLLER F.V., L., PAMIES R.:

Clinical, therapeutic and social status of epileptic patients with-
out seizures for more than five years. In PENRY J.K. (Hrsg.):
Epilepsy, Raven Press New York (1977).

PUHLMANN U.:

Über die Bedeutung von EEG - Kriterien für die Therapieprognose bei
Epilepsie. Diss. Berlin, noch nicht veröffentlicht.

RODIN E.A.:

The prognosis of patients with epilepsy. Thomas Springfield (Ill.)
(1968).

SACHS L.:

Angewandte Statistik. Springer Berlin Heidelberg New York (1974).

SCHMIDT D.:

Die Behandlung der Epilepsien mit Hilfe der Blutspiegelbestimmung.
Nervenarzt 48 (1977) 183 - 196.

SIEGEL S.:

Nicht-parametrische statistische Methoden. Fachbuchhandlung für
Psychologie, Frankfurt /Main (1976).

STOBOS R.J.:

Prognosis in convulsive disorders. Arch. Neurol. 1 (1959)
216 - 225.

TUDOR I., MILEA S., BICESCU E., IVANA D.:

Catamnestic study of childhood epilepsy. Rev. roum. neurol. 10, 4
(1973) 341 - 352.

YAHN M.D., SCIARRA D., CARTER S., MERRITT H.H.:

Evaluation of standard anticonvulsant therapy in three hundred
nineteen patients. JAMA 150 (1952) 663 - 667.

ZENKER CH., ROTH G., GROH CH.:

Probleme und Erfahrungen beim Absetzen antikonvulsiver Therapie.
Neue österr. Z. Kinderheilk. 2 (1957) 152 - 163.

7. TABELLARISCHER ANHANG

Tab. A 4.1.1 Fallzahlen Übersicht

	N
anfallsfrei gewordene Patienten	356
davon beibehaltene Patienten	83
reduzierte Patienten gesamt	273
ohne Auslaß-Patienten	260
2 Jahre Nachbeobachtung gesamt	246
ohne Auslaß-Patienten	234
5 Jahre Nachbeobachtung	
ohne Auslaß-Patienten	200
für "aufgeschlüsselte Rückfallquote" (s.S. 27)	176
reduzierte Patienten mit großen Anfällen	208
2 Jahre Nachbeobachtung	
ohne Auslaß-Patienten	196
5 Jahre Nachbeobachtung	
ohne Auslaß-Patienten	168
abgesetzte Patienten gesamt	83
2 Jahre Nachbeobachtung nach Absetzen	65

Tab. A 4.1.2 Fallzahlen Alter bei Aufnahme

0 - 4 Jahre	8	3%
5 - 9 Jahre	15	6%
10 - 14 Jahre	31	13%
15 - 19 Jahre	40	16%
20 - 24 Jahre	49	20%
25 - 29 Jahre	32	13%
30 - 34 Jahre	25	10%
35 - 39 Jahre	11	5%
40 und mehr Jahre	35	14%
	246	100%

Tab. A 4.1.4 Fallzahlen Nachbeobachtungszeit ab Reduktionsbeginn

bis 1 Jahr	4	1,6%
über 1 Jahr	10	4,1%
über 2 Jahre	28	11,4%
über 3 Jahre	48	19,5%
über 5 Jahre	90	36,6%
über 10 Jahre	66	26,8%
	246	100,0%

Tab. 4.1.3 Fallzahlen Behandlungsdauer

3 Jahre	4	1,6%
4 Jahre	15	6,1%
5 Jahre	20	8,1%
6 Jahre	23	9,3%
7 Jahre	19	7,7%
8 Jahre	24	9,8%
9 Jahre	16	6,5%
10 Jahre	10	4,1%
11 Jahre	17	6,9%
12 Jahre	7	2,8%
13 Jahre	17	6,9%
14 Jahre	12	4,9%
15 Jahre	12	4,9%
16 Jahre	10	4,1%
17 Jahre	11	4,5%
18 Jahre	7	2,8%
19 Jahre	8	3,3%
20 Jahre	5	2,0%
21 Jahre	4	1,6%
22 Jahre	1	0,4%
23 Jahre	1	0,4%
24 Jahre	3	1,2%
	246	100,0%

Mittel 10,7 Jahre

Median 9,7 Jahre

Tab. 4.1.5 Fallzahlen Epilepsieform

primär generalisierte Epilepsie	125	51,2%
fokale Epilepsie	87	35,7%
sekundär generalisierte Epilepsie	16	6,6%
generalisierte Epilepsie mit fokalen Elementen	16	6,6%
	244	100,0%
2 Fälle nicht klassifizierbar		

Tab. 4.1.6 Fallzahlen Anfallsform

reine Absencen	Abs	13	5,3%
Absencen mit Grand Mal	Abs/GM	48	19,6%
Impulsiv-Petit Mal und Grand Mal	Imp/GM	16	6,6%
Impulsiv-PM, Absencen und Grand Mal	Imp/Abs/GM	8	3,2%
primär generalisiertes Grand Mal	GM	40	16,4%
rein elementar-fokale Anfälle	elem	4	1,6%
rein komplex-fokale Anfälle	kompl	14	5,7%
elementar-fokale Anfälle mit Grand Mal	elem/GM	4	1,6%
komplex-fokale Anfälle mit Grand Mal	kompl/GM	39	16,0%
fokal eingeleitetes Grand Mal	fok GM	26	10,6%
Propulsiv-Petit Mal	prop	10	4,1%
generalisiert tonische Anfälle	ton	3	1,2%
astatische Anfälle	astat	3	1,2%
Absencen und fokale Anfälle	Abs/fok	2	0,8%
Absencen und fokal eingeleitetes Grand Mal	Abs/fok GM	9	3,7%
Absencen und fokale Anfälle und Grand Mal	Abs/fok/GM	3	1,2%
Impulsiv-PM und fokale Anfälle	Imp/fok	2	0,8%
		244	100,0%
2 Fälle nicht klassifizierbar			

Tab. 4.1.7 Fallzahlen Form tageszeitlicher Bindung der großen Anfälle

Aufwachepilepsie	69	34,0%
Schlafepilepsie	61	30,0%
diffuse Epilepsie (ohne tageszeitliche Bindung)	32	15,8%
Oligoepilepsie	41	20,2%
	203	100,0%

5 Fälle ohne Angabe

Tab. 4.1.8 Fallzahlen Erkrankungs-
alter

0 - 4 Jahre	38	15,4%
5 - 9 Jahre	45	18,3%
10 - 19 Jahre	102	41,5%
20 - 29 Jahre	29	11,8%
30 - 39 Jahre	14	5,7%
40 - 49 Jahre	14	5,7%
50 und mehr Jahre	2	0,8%
	246	100,0%

Tab. 4.1.9 Fallzahlen erbliche
Belastung

erblich belastet	48	19,5%
fraglich erblich bel.	9	3,7%
nicht erblich bel.	177	71,9%
	246	100,0%

Tab. 4.1.10 Fallzahlen Anfallsfrequenz
vor Therapiebeginn für
große Anfälle

bis 3 pro Jahr	78	40,2%
bis 1 pro Monat	76	39,2%
über 1 pro Monat	40	20,6%
	194	100,0%
14 Fälle ohne Angabe		

Tab. 4.1.11 Fallzahlen Grand-Mal-
Status vor Therapiebeginn

nie	233	97,2%
einmal	4	1,6%
2-3 mal	1	0,4%
über 10 mal	2	0,8%
	240	100,0%
6 Fälle ohne Angabe		

Tab. 4.1.12 Fallzahlen Behandlungs-
dauer bis Beginn der
Anfallsfreiheit

bis 1 Jahr	174	71,3%
bis 2 Jahre	28	11,5%
bis 3 Jahre	26	10,7%
bis 5 Jahre	6	2,5%
bis 10 Jahre	7	2,9%
über 10 Jahre	3	1,2%
	244	100,0%
2 Fälle ohne Angabe		

Tab. 4.1.13 Fallzahlen Krankheits-
dauer bis Behandlungs-
beginn

bis 1/2 Jahr	6	2,4%
bis 1 Jahr	14	5,7%
bis 3 Jahre	43	17,6%
bis 5 Jahre	43	17,6%
bis 10 Jahre	57	23,3%
über 10 Jahre	82	33,5%
	245	100,0%
1 Fall ohne Angabe		

Tab. 4.1.14 siehe Seite 119

Tab. 4.1.15 Fallzahlen Höhe der
Medikamentendosierung (berechnet wie auf S. 83 angegeben)

	alle Medikamente	nur GM-Mittel
alle Medikamente niedrig dosiert	19 10,5%	22 13,5%
ein Medikament mittelhoch dosiert	83 45,9%	88 52,7%
2 oder 3 Medikamente mittelhoch dosiert	14 7,7%	5 3,0%
ein Medikament hoch dosiert	58 31,0%	51 30,5%
2 oder 3 Medikamente hoch dosiert	7 3,9%	1 0,6%
	181 100,0%	167 100,0%
65 Fälle ohne Angabe		
14 Fälle nur Petit-Mal-Mittel		

Tab. 4.1.16 Fallzahlen Regelmäßigkeit
der Medikamenteneinnahme

sehr regelmäßig	23	9,4%
regelmäßig	145	59,4%
gelegentlich un-		
regelmäßig	45	18,4%
unregelmäßig	15	6,1%
Auslaß	16	6,5%
	244	100,0%

2 Fälle ohne Angabe

Tab. 4.1.14 Fallzahlen Medikamentendosis (klassifiziert)

mg/kgKG	-2	-4	-6	-8	-10	-15	-20	-25	-100	Mittel*
Phenobarbital	9 33%	9 33%	5 19%	3 11%	-	1 4%	-	-	-	27 100%
Primidon	-	4 5%	2 3%	1 1%	10 12%	32 40%	15 19%	13 16%	4 5%	81 100%
Mephentyoin	-	4 24%	2 12%	3 18%	3 18%	3 18%	1 6%	1 6%	-	17 100%
DPH	1 2%	16 24%	35 52%	13 20%	1 2%	1 2%	-	-	-	67 100%
Valproinat	-	-	-	-	1 13%	-	-	3 38%	4 50%	8 100%
Carbamazepin	-	1 11%	1 11%	2 22%	-	4 44%	1 11%	-	-	9 100%
Succinimide	-	-	2 4%	3 6%	5 9%	14 26%	6 11%	11 20%	13 24%	52 100%
Oxazolidine	-	-	1 13%	1 13%	-	1 13%	-	2 25%	3 38%	8 100%
										30,0

* in mg/kgKG berechnet nach den Originalwerten

Tab. A 4.1.17 Fallzahlen Häufigkeit der Konsultationen

in 3 Jahren		
1 - 3 mal	13	5,4%
4 - 5 mal	37	15,4%
6 - 10 mal	121	50,2%
11 - 20 mal	64	26,6%
21 - 30 mal	5	2,1%
über 30 mal	1	0,4%
	241	100,0%

5 Fälle ohne Angabe

Tab. A 4.1.18 Fallzahlen Dauer der Anfallsfreiheit bis Reduktionsbeginn

bis 1/2 Jahr	18	7,4%
bis 1 Jahr	36	14,8%
bis 1 1/2 Jahre	25	10,2%
bis 2 Jahre	41	16,8%
bis 3 Jahre	58	23,8%
bis 5 Jahre	49	20,1%
über 5 Jahre	17	7,0%

244 100,0%

2 Fälle ohne Angabe

Tab. A 4.1.19 Fallzahlen durchschnittliche Reduktionsgeschwindigkeit für das 1. Jahr

reduziert um 25%	66	33,7%
50%	89	45,4%
75%	25	12,8%
über 75%	1	0,5%
abgesetzt	15	7,7%
	196	100,0%

50 Fälle nicht über 1 Jahr reduziert

Tab. A 4.1.20 Fallzahlen durchschnittliche Reduktionsgeschwindigkeit für die ersten 3 Jahre

reduziert um 25%	9	5,6%
50%	47	29,2%
75%	64	39,8%
über 75%	14	8,7%
abgesetzt	27	16,8%

161 100,0%

2 Fälle ohne Angabe

79 Fälle nicht über 3 Jahre reduziert

Tab. A 4.1.21 Fallzahlen Dauer der Reduktion bis zum Absetzen (für Abgesetzte)

bis 1 Jahr	12	14,4%
bis 2 Jahre	17	20,5%
bis 5 Jahre	33	39,8%
über 5 Jahre	21	25,3%
	83	100,0%

Tab. A 4.1.22 Fallzahlen Nachbeobachtung nach Absetzen (für Abgesetzte)

unter 1 Jahr	9	10,2%
über 1 Jahr	7	8,4%
über 2 Jahre	16	19,3%
über 3 Jahre	16	19,3%
über 5 Jahre	18	21,7%
über 10 Jahre	17	20,5%

83 100,0%

Tab. A 4.4.2.1 Erreichen von 2-jähriger Anfallsfreiheit (AF) und Rückfallquote (RF) bezogen auf das Ausgangskollektiv getrennt für Anfallsformen (ohne Mindestnachbeobachtung)

	N	keine AF		AF mit RF		AF ohne RF	
Abs	16	1	6%	4	25%	11	69%
Imp	3	2	67%	-	-	1	33%
Abs/GM	113	45	40%	39	34%	29	26%
Imp/GM	34	8	23%	20	59%	6	18%
Imp/Abs/GM	15	4	27%	10	67%	1	7%
GM	87	15	17%	34	39%	38	44%
elem	12	6	50%	2	17%	4	33%
kompl	33	19	58%	12	36%	2	6%
elem/kompl	2	1	50%	1	50%	-	-
elem/GM	20	11	55%	2	10%	7	35%
kompl/GM	119	61	51%	33	28%	25	21%
elem/kompl/GM	5	4	80%	1	20%	-	-
fok GM	48	13	27%	23	48%	12	25%
prop	14	3	21%	4	28%	7	50%
ton	6	3	50%	1	17%	2	33%
astat	19	13	68%	1	5%	5	26%
Abs/fok	4	2	50%	1	25%	1	25%
Abs/fok GM	15	3	20%	8	53%	4	27%
Abs/fok/GM	10	5	50%	2	20%	3	30%
Imp/fok	3	2	67%	1	33%	-	-
	578	221	38%	199	34%	158	27%

4 Fälle nicht klassifizierbar

Tab. A 4.4.2.2 Erreichen erneuter Anfallsfreiheit für die Rückfälligen (aufgeschlüsselte Rückfallquote) für Anfallsformen

	N	kein RF		Rückfällige			
				erneut AF		weiter RF	
Abs	11	9	82%	1	9%	1	9%
Abs/GM	33	15	45%	10	30%	8	24%
Imp/Abs/GM	18	2	11%	13	72%	3	17%
GM	30	16	53%	12	40%	2	7%
elem	3	3	100%	-	-	-	-
kompl	9	2	22%	4	44%	3	33%
elem/GM	3	3	100%	-	-	-	-
kompl/GM	28	16	57%	9	32%	3	11%
fok GM	19	7	37%	6	32%	6	32%
prop	7	7	100%	-	-	-	-
ton	2	2	100%	-	-	-	-
astat	2	2	100%	-	-	-	-
Abs/fok	2	1	50%	1	50%	-	-
Abs/fok GM	6	2	33%	2	33%	2	33%
Abs/fok/GM	2	1	50%	1	50%	-	-
Imp/fok	1	-	-	-	-	1	100%
	176	88	50%	59	34%	29	16%

Tab. A 4.5.1 Formen tageszeitlicher Bindung für Anfallsformen
(ohne Mindestnachbeobachtung)

	N	Aufwach- epilepsie		Schlaf- epilepsie		diffuse Epilepsie		Oligo- epilepsie	
Abs/GM	47	29	62%	2	3%	3	6%	13	28%
Imp/GM	17	10	59%	1	6%	3	18%	3	18%
Imp/Abs/GM	8	7	88%	-	-	-	-	1	13%
GM	40	10	25%	19	48%	5	13%	6	15%
elem/GM	4	-	-	-	-	2	50%	2	50%
kompl/GM	37	-	-	18	49%	9	24%	10	27%
fok GM	25	8	32%	9	36%	5	20%	3	12%
prop	7	-	-	5	71%	2	29%	-	-
ton	3	-	-	1	33%	1	33%	1	33%
astat	2	-	-	2	100%	-	-	-	-
Abs/fok GM	9	4	44%	2	22%	1	11%	2	22%
Abs/fok/GM	3	-	-	2	67%	1	33%	-	-
Imp/fok	1	1	100%	-	-	-	-	-	-
	203	69	34%	61	30%	32	16%	41	20%

5 Fälle ohne Angabe

Tab. A 4.7.1 Rückfallquote für Erkrankungsalter getrennt für Formen tageszeitlicher Bindung

	N	Aufwach- epilepsie		Schlaf- epilepsie		diffuse Epilepsie		Oligo- epilepsie	
0 - 4 Jahre	26	8	75%	9	22%	5	80%	4	50%
5 - 9 Jahre	32	14	78%	4	25%	6	50%	8	25%
10 - 19 Jahre	85	33	88%	22	77%	15	87%	15	60%
20 - 29 Jahre	24	5	80%	9	89%	3	100%	7	67%
30 - 39 Jahre	11	2	100%	4	25%	1	0%	4	50%
40 - 49 Jahre	11	-	-	9	33%	1	0%	1	0%
über 50 Jahre	2	-	-	1	0%	1	0%	-	-
p (chi ²)		0,81		0,005		0,06		0,59	
tau		0,09		0,04		-0,08		0,09	
(mit p)		0,17		0,37		0,31		0,29	
zero order gamma	0,017								
partial gamma	0,096								

Tab.A 4.8.1 Rückfallquote für erbliche Belastung getrennt für Epilepsieformen

	primär gen		fokal		sekundär gen	
erblich belastet	25	64%	22	59%	5	40%
fraglich erblich belastet	6	83%	2	100%	1	0%
nicht erblich belastet	77	78%	46	78%	8	38%
p (chi ²)	0,53		0,28		0,74	

Tab.A4.8.2 Rückfallquote für erbliche Belastung getrennt für Anfallsformen

	Abs*		Abs/GM*Imp/A/GM*		GM* elem/GM*		kompl*komp/GM*		fok GM* sek gen*prim/fok											
erblich belastet	2	20%	9	67%	2	100%	9	78%	1	0%	13	92%	5	60%	3	33%	5	40%	7	71%
fragl. erblich bel.	-	-	4	100%	1	100%	1	0%	-	-	-	-	1	100%	1	100%	1	100%	-	-
nicht erblich bel.	7	29%	17	61%	18	90%	35	52%	7	29%	-	-	29	58%	17	81%	8	38%	8	75%
(chi ²)	0,63		0,30		0,84		0,21		0,75		-		0,71		0,17		0,74		0,77	

Tab. A 4.8.3 Rückfallquote für erbliche Belastung getrennt für Formen tageszeitlicher Bindung

	Aufwach-		Schlaf-		diffuse		oligo-		Epilepsie	
erblich belastet	11	82%	12	50%	6	50%	10	80%		
fraglich erblich belastet	3	100%	2	0%	3	100%	1	100%		
nicht erblich belastet	48	81%	41	58%	21	76%	27	37%		
p (chi ²)	0,71		0,25		0,24		0,04			

Tab. A 4.9.1.1 Rückfallquote für Frequenz der kleinen Anfälle getrennt nach Anfallsarten

	Abs*	Abs/GM*Imp/A/GM*	elem/GM*	kompl*kompl/GM*	sek gen*prim/fok
bis 1 pro Monat	-	6 83%	4 50%	2 67%	5 80%
bis 3 pro Monat	-	3 33%	-	1 100%	6 50%
bis 1 pro Woche	-	2 50%	-	2 100%	5 60%
über 1 pro Woche	12 25%	20 80%	4 75%	2 0%	7 86%
p (chi ²)	-	0,34	0,72	0,40	0,73
tau	-	0,05	-0,05	-0,44	0,09
(mit p)	-	0,40	0,37	0,33	0,34
zero order gamma	-0,06				0,11
partial gamma	-0,008				-0,44
					0,25

Tab. A 4.9.1.2 Rückfallquote für Frequenz der großen Anfälle getrennt nach Anfallsarten

	Abs/GM*Imp/A/GM*	GM* elem/GM*kompl/GM*	fok GM*	sek gen*prim/fok
bis 3 pro Jahr	21 48%	7 71%	11 64%	4 25%
bis 1 pro Monat	15 73%	11 100%	19 42%	-
über 1 pro Monat	5 100%	4 100%	6 83%	-
p (chi ²)	0,056	0,095	0,17	-
tau	0,37	0,25	0,05	-
(mit p)	0,001	0,03	0,40	-
zero order gamma	0,18			
partial gamma	0,23			

Tab. A 4.9.1.3 Rückfallquote für Frequenz der großen Anfälle getrennt für Formen tageszeitlicher Bindung

	Aufwach-	Schlaf-	diffuse	Oligo-	Epilepsie
bis 3 pro Jahr	18	15	9	32	44%
bis 1 pro Monat	32	25	11	3	33%
über 1 pro Monat	10	14	12	-	-
p (chi ²)	0,26	0,03	0,66	1,0	
tau	0,12	-0,03	-0,02	-0,03	
(mit p)	0,11	0,43	0,46	0,36	
zero order gamma	0,19				
partial gamma	0,078				

Tab. A 4.9.3.1 Rückfallquote für Behandlungsdauer bis Erreichen von Anfallsfreiheit getrennt für Anfallsarten

	Abs*	Abs/GM*Imp/A/GM*	GM* elem/GM*	kompl*kompl/GM*	fok GM*	sek gen*prim/fok
bis 1 Jahr	10 20%	33 64%	15 87%	33 52%	7 29%	7 100% 24 67%
bis 2 Jahre	1 0%	6 67%	3 100%	1 100%	1 0%	3 67% 5 40% 2 50%
bis 3 Jahre	1 100%	3 67%	2 100%	2 100%	- -	3 100% 5 20% 1 100%
bis 5 Jahre	- -	- -	2 100%	1 100%	- -	- - 1 100%
bis 10 Jahre	- -	1 100%	1 100%	- -	- -	1 0% 1 100%
über 10 Jahre	- -	- -	1 100%	- -	- -	- - 1 100%
p (χ^2)	0,18	0,90	0,93	0,33	0,75	0,64 0,91
tau	0,19	0,05	0,13	0,19	-0,13	-0,21 0,08
(mit p)	0,16	0,34	0,14	0,03	0,09	0,28 0,32
zero order gamma	0,15					
partial gamma	0,08					

Tab. A 4.9.5.1 Korrelationen zwischen Rückfallshäufigkeit und verschiedenen Kombinationen der Komponenten eines "Schwere"-Parameters
Kendall'sche Korrelation tau (mit p)

	bis Erreichen AF	Frequenz	Frequenz und bis Erreichen AF
Dauer bis Erreichen von Anfallsfreiheit	0,043 (0,25)		
Frequenz großer Anfälle	0,115 (0,066)	0,136 (0,043)	
Dauer bis Behandlungsbeginn	0,168 (0,016)	0,186 (0,011)	0,213 (0,005)

Tab. A 4.9.5.2 Fallzahlen für Kombinationsparameter "Schwere" der Epilepsie

Score	
1	-
2	2,1%
3	4,1%
4	20
5	19
6	32
7	15
8	15
9	24
10	15
11	18
12	10
13	7
14	6
15 Fälle ohne vollständige Angabe	193
Mittel	7,7
Median	7,4

Tab. A 4.9.5.3 Rückfallquote für Kombination Krankheitsdauer bis Behandlungsbeginn und Dauer bis Erreichen von Anfallsfreiheit

Score		
1	2	50%
2	13	62%
3	27	33%
4	37	60%
5	52	65%
6	64	69%
7	18	61%
8	10	80%
9	4	100%
10	4	75%
11	-	-
12	-	-
231		62%

p (chi²) = 0,08
tau (mit p) = 0,186 (0,011)
3 Fälle ohne vollständige Angabe

Tab. A 4.9.5.4 Rückfallquote für Kombinationsparameter "Schwere" getrennt nach Anfallsformen

Score	Abs/GM*Imp/A/GM*		GM* elem/GM*komp1/GM*		fok GM* sek gen*prim/fok	
-4	7	29%	5	60%	7	43%
-8	20	60%	6	100%	19	47%
-10	9	78%	3	100%	5	80%
-14	5	100%	8	100%	5	80%
P (chi ²)	0,06		0,06		0,33	
tau	0,43		0,28		0,29	
(mit p)	0,004		0,02		0,05	
zero order gamma	0,33					
partial gamma	0,37					

Tab. A 4.10.1 T - Test für Höhe der Medikamentendosierung

	N	Mittel	Stand.- abweich.	Stand.- fehler	F-Wert	p zweiseit.	T-Wert	Freih.- grade	p zweiseit.
Phenobarbital	Nicht-RF	13	4,28	3,12	0,86				
	RF	14	2,80	1,44	0,38				
Primidon	Nicht-RF	16	14,32	7,36	1,84				
	RF	60	14,73	6,02	0,77				
Mephentyoin	Nicht-RF	6	7,96	6,17	2,52				
	RF	11	8,68	3,91	1,18				
DPH	Nicht-RF	24	4,50	2,00	0,41				
	RF	43	5,23	1,43	0,22				
Succinimide	Nicht-RF	15	19,87	9,20	2,38				
	RF	33	17,99	8,69	1,51				

Tab. A 4.10.2 Mittlere Dosierung für einzelne Medikamente

	mg/kgKG
Phenobarbital	2 - 4
Primidon	10 - 20
Mephentyoin	4 - 8
DPH	4 - 6
Valproinat	15 - 25
Carbamazepin	8 - 20
Succinimide	10 - 25
Oxazolidine	10 - 25

Tab. A 4.10.3 Rückfallquote für Höhe der Dosierung der GM-Mittel getrennt für Epilepsieformen

	primär gen		fokal		sekundär gen	
alle niedrig	12	83%	6	67%	1	0%
ein Med. mittel	40	70%	37	70%	4	28%
2 o. 3 Med. mittel	4	75%	1	0%	-	-
ein Med. hoch	20	65%	22	68%	3	33%
2 o. 3 Med. hoch	-	-	1	100%	-	-
p (chi ²)	0,73		0,61		0,80	
tau	-0,11		-0,001		0,31	
(mit p)	0,17		0,50		0,31	
zero order gamma	-0,12					
partial gamma	-0,12					

Tab. A 4.10.4 Rückfallquote für Höhe der Dosierung der GM-Mittel getrennt für Anfallsformen

	Abs*	Abs/GM*Imp/A/GM*	GM* elem/GM*	kompl*kompl/GM*	fok GM*	sek gen*prim/fok
alle niedrig	1 100%	3 100%	1 100%	7 76%	2 50%	3 67%
ein Med. mittel	1 100%	12 75%	11 100%	16 50%	13 69%	15 80%
2 o. 3 Med. mittel	-	1 0%	2 100%	1 100%	-	1 0%
ein Med. hoch	-	11 55%	6 100%	3 33%	1 0%	6 67%
2 o. 3 Med. hoch	-	-	-	-	5 80%	10 70%
p (chi ²)	-	0,20	-	0,25	0,71	0,54
tau	-	-0,31	-	-0,28	-0,16	0,06
(mit p)	-	0,055	-	0,07	0,38	0,41
zero order gamma	-0,030					
partial gamma	-0,027					

Tab. A 4.10.7 Zusammenhang "Schwere" der Epilepsie und Höhe der GM-Mittel-Dosierung

		alle		ein Med.		2-3 Med.		ein Med.		gesamt
		niedrig	hoch	niedrig	hoch	niedrig	hoch	niedrig	hoch	
"leichte" Epilepsien (bis Grad 10)		15	94%	57	78%	2	40%	30	75%	104
"schwere" Epilepsien (ab Grad 11)		1	6%	16	22%	3	60%	10	25%	30
		16	100%	73	100%	5	100%	40	100%	134

p (chi²) = 0,08

tau (mit p) = 0,11 (0,07)

Tab. A 4.11.1.1 Rückfallquote für Regelmäßigkeit der Medikamenteneinnahme getrennt für Anfallsformen

	Abs*	Abs/GM*Imp/A/GM*	GM* elem/GM*		kompl*kompl/GM*		fok GM*		sek gen*prim/fok	
	-	7 71%	-	5 20%	-	1 100%	3 100%	5 60%	-	1 100%
sehr regelmäßig	9 11%	24 50%	15 87%	23 57%	6 0%	7 86%	23 52%	14 64%	13 31%	8 75%
regelmäßig	1 0%	8 88%	7 100%	6 67%	2 100%	2 50%	5 60%	6 100%	1 0%	1 0%
gelegentl. unregelmäßig	2 100%	3 100%	1 100%	1 100%	-	2 100%	3 33%	1 100%	1 100%	-
Auslaß*	-	-	1 100%	3 100%	-	2 100%	2 100%	-	-	-
p (chi ²)	0,03	0,12	0,73	0,19	0,04	0,57	0,31	0,31	0,28	0,77
tau	0,47	0,20	0,13	0,37	0,75	0,02	-0,07	0,30	0,11	-0,14
(mit p)	0,02	0,09	0,14	0,01		0,46	0,33	0,05	0,27	0,27
zero order gamma	0,40									
partial gamma	0,37									

*Rückfall nicht in direktem zeitlichen Zusammenhang mit Auslaß

Tab. A 4.11.1.2 Rückfallquote für Regelmäßigkeit der Medikamenteneinnahme
getrennt für Formen tageszeitlicher Bindung

	Aufwach-	Schlaf-	diffuse	Oligo-	Epilepsie
sehr regelmäßig	9 89%	5 20%	4 75%	2 50%	
regelmäßig	36 72%	37 51%	18 72%	26 39%	
gelegentlich unregelmäßig	13 100%	12 75%	6 67%	7 57%	
unregelmäßig	2 100%	3 67%	3 67%	2 100%	
Auslaß*	3 100%	1 100%	1 100%	1 100%	
p (chi ²)	0,15	0,23	0,97	0,35	
tau	0,14	0,28	-0,02	0,24	
(mit p)	0,07	0,01	0,45	0,06	
zero order gamma	0,34				
partial gamma	0,44				

*Rückfall nicht in direktem zeitlichen Zusammenhang mit Auslaß

Tab. A 4.11.2.1 Rückfallquote für Häufigkeit der Konsultationen getrennt für Anfallsformen

	Abs*	Abs/GM*Imp/A/GM*	GM* elem/GM*	kompl*kompl/GM*	fok GM*	sek gen*	prim/fok
in 3 Jahren							
1 - 3 mal	1 0%	1 100%	2 100%	3 67%	-	1 100%	-
4 - 5 mal	2 50%	4 75%	2 50%	14 57%	1 0%	2 100%	1 0%
6 - 10 mal	6 17%	17 71%	15 93%	20 60%	5 40%	18 56%	14 71%
11 - 20 mal	3 33%	18 61%	5 100%	1 0%	2 100%	5 100%	10 50%
21 - 30 mal	-	2 0%	-	-	-	1 0%	1 100%
über 30 mal	-	-	-	-	-	1 0%	-
p (chi ²)	0,72	0,31	0,15	0,68	0,45	0,34	0,14
tau	-0,03	0,24	-0,13	0,06	0,13	-0,26	0,17
(mit p)	0,46	0,06	0,13	0,36	0,11	0,11	0,06
zero order gamma	0,17				0,26	0,27	0,47
partial gamma	0,25				0,06	0,26	0,08

Tab. A 4.11.2.2 Rückfallquote für Häufigkeit der Konsultationen getrennt nach "Schwere"-grad

Score	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14
in 3 Jahren	%RF	%RF	%RF	%RF	%RF	%RF	%RF	%RF	%RF	%RF	%RF	%RF	%RF
1 - 3 mal	-	-	1 100	1 100	2 50	-	-	1 100	-	-	1 100	1 100	-
4 - 5 mal	-	-	5 40	3 67	7 71	3 67	2 0	7 86	-	1 100	2 50	-	1 100
6 - 10 mal	4	75	6 17	6 67	8 75	13 69	7 57	10 60	6 100	10 80	5 100	3 67	3 67
11 - 20 mal	-	1	0 7	57 6	50 9	44 4	75 1	100 5	40 6	50 5	60 1	100 2	100 1
21 - 30 mal	-	-	-	1 0	-	1 0	1 0	-	-	-	-	-	-
über 30 mal	-	-	-	-	1 0	-	-	-	-	-	-	-	-
p (chi ²)		0,85	0,67	0,51	0,51	0,58	0,22	0,34	0,09	0,59	0,26	0,55	0,66
tau		0,08	-0,02	0,34	0,23	0,09	-0,22	0,39	0,50	0,22	-0,25	0,11	0
(mit p)			0,46	0,08	0,11	0,38	0,19	0,03	0,03	0,16			
zero order gamma	0,25												
partial gamma	0,32												

Tab. A 4.12.1.1 Rückfallquote für Dauer der Anfallsfreiheit vor Reduktionsbeginn getrennt für Anfallsformen

	Abs*	Abs/GM*	Imp/A/GM*	GM*	elem/GM*	kompl*kompl/GM*	fok GM*	sek gen*prim/fok
bis 1/2 Jahr	2 0%	6 67%	2 100%	-	1 0%	1 100%	2 50%	1 0%
bis 1 Jahr	1 0%	11 73%	3 100%	4 75%	-	1 100%	6 33%	4 25%
bis 1 1/2 Jahre	2 0%	5 60%	2 100%	3 67%	2 0%	4 100%	5 80%	1 100%
bis 2 Jahre	4 50%	5 20%	5 80%	7 43%	-	2 50%	5 80%	6 83%
bis 3 Jahre	1 0%	6 100%	6 100%	13 62%	-	-	10 50%	1 0%
bis 5 Jahre	1 0%	6 50%	5 80%	10 50%	3 33%	5 100%	6 67%	4 75%
über 5 Jahre	1 100%	3 67%	1 100%	1 100%	2 50%	1 0%	3 33%	2 50%
p (chi ²)	0,35	0,20	0,80	0,81	0,62	0,08	0,49	0,87
tau	-0,41	0,05	0,08	0,04	-0,44	0,26	0,05	0,18
(mit p)	0,08	0,38	0,26	0,40	0,16	0,11	0,38	0,35
zero order gamma	-0,008							0,28
partial gamma	0,04							0,02

Tab A 4.12.2.1 korrigierte Rückfallquote für Reduktionsgeschwindigkeit (im 1. Jahr)
getrennt für Anfallsformen (Rückfälle nach über einem Jahr)

	Abs*		Abs/GM*Imp/A/GM**		GM* elem/GM*		kompl*kompl/GM*		fok GM*		sek gen*prim/fok										
reduziert um	25%	5	60%	12	58%	4	100%	7	43%	2	0%	2	0%	11	36%	6	67%	3	67%	4	75%
	50%	5	0%	16	63%	11	82%	8	63%	2	0%	3	0%	12	50%	6	67%	8	25%	3	100%
	75%	1	0%	6	50%	5	100%	2	50%	1	0%	1	0%	3	67%	1	0%	1	0%	3	67%
abgesetzt		1	0%	1	0%	-	-	2	50%	-	-	1	0%	1	0%	-	-	2	0%	1	0%
p (chi2)		0,13			0,63	0,40		0,89	-	-	-	-	0,61	0,42	0,34	0,28					
tau		-0,58			-0,10	0,11		0,10	-	-	-	-	0,12	-0,19	-0,45	-0,30					
(mit p)		0,02			0,29			0,35					0,28	0,26	0,04	0,17					
zero order gamma		-0,11																			
partial gamma		-0,12																			

Tab. A 4.12.2.2 korrigierte Rückfallquote für Reduktionsgeschwindigkeit (im 1. Jahr)
getrennt für Formen tageszeitlicher Bindung (Rückfälle nach über einem Jahr)

	Aufwach-	Schlaf-	diffuse	Oligo-	Epilepsie
reduziert um 25%	16 81%	10 50%	8 38%	12 42%	
50%	21 76%	15 53%	10 70%	14 50%	
75%	9 78%	5 40%	4 100%	3 0%	
abgesetzt	-	5 20%	1 0%	1 0%	
p (χ^2)	0,93	0,61	0,09	0,35	
tau	-0,04	-0,18	0,33	-0,15	
(mit p)	0,39	0,17	0,07	0,26	
zero order gamma	-0,07				
partial gamma	-0,10				

Tab. A 4.12.2.3 korrigierte Rückfallquote für Reduktionsgeschwindigkeit (im 1. Jahr)
getrennt nach "Schwere"-grad (Rückfälle nach über einem Jahr)

Score	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14													
reduziert um 25%	2	50	1	0	3	33	2	50	9	33	5	60	2	100	7	43	3	67	6	67	3	67	1	100	1	100
50%	2	50	5	20	7	28	5	60	7	57	4	75	2	50	4	100	5	40	8	88	2	100	3	67	3	67
75%	-	-	-	-	1	100	2	50	5	80	4	25	2	50	1	0	3	100	1	0	1	100	-	-	-	-
abgesetzt	-	-	-	-	2	50	2	0	-	2	0	1	0	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
p (chi ²)	0,50	0,83	0,38	0,99	0,18	0,34	0,26	0,11	0,23	0,16	0,55	0,75	0,75	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
tau	0,50	0,11	0,20	0,03	0,17	-0,28	-0,75	0,04	0,26	-0,02	0,33	-0,25	-0,25	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
(mit p)	-	-	0,26	0,44	0,24	0,18	0,04	0,44	0,21	0,47	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
zero order gamma	-0,05	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
partial gamma	-0,06	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

Tab. A 4.12.3.1 Rückfallquote für Dauer der Reduktionsphase für Abgesetzte getrennt für Formen tageszeitlicher Bindung (Mindestnachbeobachtung 2 Jahre nach Absetzen)

	Aufwach-	Schlaf-	diffuse	Oligo-	Epilepsie
bis 1 Jahr	-	-	-	-	-
bis 2 Jahre	-	5	60%	2	50%
bis 5 Jahre	-	6	17%	3	67%
über 5 Jahre	6	10	50%	3	0%
	4	4	0%	1	100%
p (chi ²)	0,66	0,15	0,23	0,23	0,23
tau	-0,20	0,31	0,80	0,15	0,15
(mit p)	-	0,16	-	-	-
zero order gamma	0,13	-	-	-	-
partial gamma	0,28	-	-	-	-

LEBENS LAUF

12. Juli 1954 geboren in Karlsruhe als Sohn von Inge und Kurt Mössinger
aufgewachsen in Wildbad im Schwarzwald
- April 61 - 65 Besuch der Grundschule
- bis Juli 70 am Progymnasium Wildbad
- bis Juni 72 am Gymnasium Neuenbürg bis zum Abitur
- ab Oktober 72 Medizinstudium an der Freien Universität Berlin
- WS 78/79 SS 79 Praktisches Jahr
1. Innere Abteilung Krankenhaus am Urban (Prof. Dißmann)
Chirurgische Abteilung Krankenhaus Neukölln (Prof. Krüger)
Dermatologisch - venereologische Klinik und Poliklinik
der FU Berlin im R. Virchow Krankenhaus (Prof. Stüttgen)
- November 79 Letzter Abschnitt der Ärztlichen Prüfung in Berlin
- bis August 80 Arbeit an vorliegender Dissertation über die Prognose
der Epilepsie unter Behandlung
- Oktober 80 - als Assistenzarzt in der Anästhesie im Brüderkrankenhaus
- Dezember 81 Trier (Dr. Teuteberg)
- seit Januar 82 als Assistenzarzt in der Chirurgie im Mutterhaus der
Boromäerinnen Trier (Prof. Straaten)

